

# Amendment



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

**5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO**

**Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor  
(plus Ivacaftor) – Zystische Fibrose, ab 12 Jahren,  
F508del-Mutation, heterozygot (AWG A)**

Dossierbewertung vom 1. Dezember 2020

Datum des Amendments: 29. Januar 2021

## **Inhaltsverzeichnis**

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Hintergrund.....	5
1 Fragestellung.....	6
2 Liste der verwendeten Quellen.....	6
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Nachgereichte Responderanalysen zum Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R).....	6
Referenzen.....	9

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Responderanalyse der Symptomdomänen des CFQ-R (Selbsteinschätzung); Studie 102 (FAS) .....	6
Tabelle 2: Responderanalysen der Lebensqualitätsdomänen des CFQ-R (Selbsteinschätzung); Studie 102 (FAS) .....	7

## **Abkürzungsverzeichnis**

AWG	Anwendungsgebiet
CF	Zystische Fibrose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVA	Ivacaftor
IVA/TEZ/ELX	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor
MF	Minimalfunktion
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## Hintergrund

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Die Bewertung erfolgt gemäß Zulassungsstatus für folgende Indikation:

Als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150mg-Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die

- heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine MF-Mutation aufweisen (AWG A) oder
- homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (AWG B).

Es liegen somit zwei Anwendungsgebiete (AWG) für zwei Patientengruppen vor: CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im Gen *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) sind und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen (AWG A) oder die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (AWG B). Der pharmazeutische Unternehmer (pU) reichte zu jedem AWG ein Dossier ein.

Der pU hatte am 26. August 2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Zulassungsstudie VX17-445-102 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (1:1) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) in Kombination mit Ivacaftor (IVA) im Vergleich zu Placebo bei Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen.

Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 11. Januar 2021 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine ergänzende Bewertung von den im Stellungnahmeverfahren eingereichten Auswertungen/Daten/Informationen. Hierbei sollen

- Nachgereichte Responderanalysen auch vorbehaltlich der zusätzlich in der mündlichen Anhörung angekündigten Auswertungen zum CFQ-R (Frist zur Vorlage: 15.01.2021)

dargestellt werden.

## 1 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 22. Dezember 2020 durch den pU im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereichten Responderanalysen sowie die im Anschluss an die mündliche Anhörung am 11. Januar 2021 eingereichten Unterlagen zum Wirkstoff IVA/TEZ/ELX dargestellt.

## 2 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für IVA/TEZ/ELX wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 22. Dezember 2020 [6]
- Nachgereichte Auswertungen zum CFQ-R (Frist zur Vorlage: 15.01.2021) [2]
- Herstellerdossier IVA/TEZ/ELX [1]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie VX17-445-102 [3,4,5,7]

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Nachgereichte Responderanalysen zum Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R)

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahren wurden Responderanalysen gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 eingereicht. Die zusätzlichen Analysen unter Verwendung einer Relevanzschwelle von 15 Punkten Verbesserung als Responderdefinition für die Symptomdomänen des CFQ-R sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Responderanalyse<sup>1)</sup> der Symptomdomänen des CFQ-R<sup>2)</sup> (Selbsteinschätzung); Studie 102 (FAS)<sup>3)</sup>

Studie 102	IVA/TEZ/ELX N = 200	Placebo N = 203
<b>Domäne „Atmungssystem“</b>		
Baseline, n (%) Mittelwert (SD)	200 (100) 68,28 (16,91)	203 (100) 69,98 (17,76)
Anzahl der Responder, n (%)	103 (51,5)	14 (6,9)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	7,55 [4,48; 12,72]; < 0,0001	
<b>Domäne „Gewichtsprobleme“<sup>4,5)</sup></b>		
Baseline, n (%) Mittelwert (SD)	185 74,41 (30,99)	179 74,12 (31,71)
Anzahl der Responder, n (%)	62 (33,51)	32 (17,88)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	1,91 [1,31; 2,77]; 0,0007	

Studie 102	IVA/TEZ/ELX N = 200	Placebo N = 203
<b>Domäne „Gastrointestinale Domäne“</b>		
Baseline, n Mittelwert (SD)	200 83,06 (18,10)	203 83,36 (16,89)
Anzahl der Responder, n (%)	29 (14,50)	25 (12,32)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	1,17 [0,71; 1,92]; 0,5349	

<sup>1)</sup> Verbesserung um mind. 15 Punkte. Auswertungen für Verschlechterungen liegen nicht vor.

<sup>2)</sup> Score: 0–100; höhere Werte entsprechen einer geringeren Symptomatik.

<sup>3)</sup> Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die  $\geq 1$  Dosis der Studienmedikation erhielten.

<sup>4)</sup> Generalisiertes lineares Modell: Behandlungsgruppe, Baseline-FEV1% (< 70 vs.  $\geq 70$  %), Alter bei Screening (< 18 vs.  $\geq 18$  Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) als Kovariaten im Modell. Binomialverteilung mit log link.

<sup>5)</sup> Nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten.

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FAS: Full Analysis Set; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung.

Die Responderanalysen anhand der selbstberichteten Lebensqualitätsdomänen des CFQ-R sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Responderanalysen<sup>1)</sup> der Lebensqualitätsdomänen des CFQ-R<sup>2)</sup> (Selbsteinschätzung); Studie 102 (FAS)<sup>3)</sup>

Studie 102	IVA/TEZ/ELX N = 200	Placebo N = 203
<b>Domäne „Körperliches Wohlbefinden“</b>		
Baseline, n (%) Mittelwert (SD)	200 76,5 (21,7)	203 76,4 (21,6)
Anzahl der Responder, n (%)	51 (25,50)	12 (5,91)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	4,38 [2,42; 7,94]; < 0,0001	
<b>Domäne „Vitalität“<sup>5)</sup></b>		
Baseline, n (%) Mittelwert (SD)	185 62,8 (17,1)	179 63,8 (18,3)
Anzahl der Responder, n (%)	46 (24,86)	6 (3,35)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	7,51 [3,30; 17,07]; < 0,0001	
<b>Domäne „Gefühlslage“</b>		
Baseline, n (%) Mittelwert (SD)	200 82,05 (16,0)	203 80,20 (16,7)
Anzahl der Responder, n (%)	22 (11,00)	8 (3,94)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	2,77 [1,27; 6,07]; 0,0108	
<b>Domäne „Körperbild“</b>		
Baseline, n (%) Mittelwert (SD)	200 78,8 (22,1)	203 77,2 (23,5)
Anzahl der Responder, n (%)	34 (17,00)	18 (8,87)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	1,91 [1,12; 3,26]; 0,0179	

<b>Studie 102</b>	<b>IVA/TEZ/ELX N = 200</b>	<b>Placebo N = 203</b>
<b>Domäne „Essstörungen“</b>		
Baseline, n (%) Mittelwert (SD)	200 90,0 (17,9)	203 89,1 (17,5)
Anzahl der Responder, n (%)	22 (11,00)	11 (5,42)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	2,06 [1,03; 4,10]; 0,0398	
<b>Domäne „Therapiebelastung“</b>		
Baseline, n Mittelwert (SD)	200 59,2 (19,2)	203 61,4 (20,2)
Anzahl der Responder, n (%)	33 (16,50)	9 (4,43)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	3,72 [1,83, 7,57]; 0,0003	
<b>Domäne „Subjektive Gesundheitseinschätzung“<sup>6)</sup></b>		
Baseline, n Mittelwert (SD)	185 63,5 (20,5)	179 64,2 (20,1)
Anzahl der Responder, n (%)	77 (41,62)	10 (5,59)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	7,45 [4,01; 13,98]; < 0,0001	
<b>Domäne „Rollenfunktion“<sup>6)</sup></b>		
Baseline, n Mittelwert (SD)	185 81,7 (17,5)	179 83,3 (15,2)
Anzahl der Responder, n (%)	30 (16,22)	7 (3,91)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	4,17 [1,88; 9,23]; 0,0004	
<b>Domäne „Soziale Einschränkungen“</b>		
Baseline, n Mittelwert (SD)	200 70,5 (17,0)	203 68,8 (17,9)
Anzahl der Responder, n (%)	34 (17,00)	10 (4,93)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	3,48 [1,77; 6,83]; 0,0003	

<sup>1)</sup> Verbesserung um mind. 15 Punkte. Auswertungen für Verschlechterungen liegen nicht vor.

<sup>2)</sup> Score: 0–100; höhere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität.

<sup>3)</sup> Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die  $\geq 1$  Dosis der Studienmedikation erhielten.

<sup>4)</sup> Generalisiertes lineares Modell: Behandlungsgruppe, Baseline-FEV1% (< 70 vs.  $\geq 70$  %), Alter bei Screening (< 18 vs.  $\geq 18$  Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) als Kovariaten im Modell. Binomialverteilung mit log link.

<sup>5)</sup> Generalisiertes lineares Modell: Behandlungsgruppe, Baseline-FEV1% (< 70 vs.  $\geq 70$  %), Alter bei Screening (< 18 vs.  $\geq 18$  Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) als Kovariaten im Modell. Modifiziertes Poisson-Regressionsmodell mit log link.

<sup>6)</sup> Nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten.

Abkürzungen: CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FAS: Full Analysis Set; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung.



## Referenzen

1. **Vertex Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Addendum zu Modul 4A; Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio): Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen [unveröffentlicht]. 05.11.2020.
2. **Vertex Pharmaceuticals.** Nachgereichte Auswertungen zum CFQ-R; Studie VX17-445-102 [unveröffentlicht]. 12.01.2021.
3. **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), Study VX17-445-102; Clinical Study Protocol, Version 3.0 [online]. In: Clinicaltrials.gov. 19.07.2018. [Zugriff: 09.09.2020]. URL: [https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/44/NCT03525444/Prot\\_000.pdf](https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/44/NCT03525444/Prot_000.pdf).
4. **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), Study VX17-445-102; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 02.07.2019.
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), Study VX17-445-102; Statistical Analysis Plan (Methods) [unveröffentlicht]. 25.09.2018.
6. **Vertex Pharmaceuticals.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) Kaftrio® Anwendungsgebiet A - heterozygot bzgl. F508del und MF-Mutation [unveröffentlicht]. 21.12.2020.
7. **Vertex Pharmaceuticals.** Zusatzanalysen zur Begleitmedikation in der Studie VX17-445-102 [unveröffentlicht]. 2020.