



IQWiG-Berichte – Nr. 1041

**Ivacaftor
(Kombination mit Ivacaftor/
Tezacaftor/Elexacaftor;
zystische Fibrose, ab 12 Jahre,
F508del-Mutation,
homozygot) –**

Addendum zum Auftrag A20-77

Addendum

Auftrag: A21-03
Version: 1.0
Stand: 01.02.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Addendum zum Auftrag A20-77

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.01.2021

Interne Auftragsnummer

A21-03

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Erika Penner
- Katharina Biester
- Petra Kohlepp
- Daniela Preukschat
- Anke Schulz

Schlagwörter: Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor, Zystische Fibrose, Kind, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT04105972

Keywords: Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor, Cystic Fibrosis, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT04105972

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studiendesign und Studiencharakteristika.....	2
2.2 Ergebnisse	10
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	10
2.2.2 Verzerrungspotenzial.....	12
2.2.3 Ergebnisse.....	12
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	17
2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	19
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	20
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	23
2.4 Zusammenfassung.....	25
3 Literatur	26
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	28
Anhang B – Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor	2
Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor.....	3
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor	4
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor	6
Tabelle 5: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitbehandlung ($\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor	8
Tabelle 6: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor.....	10
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor	11
Tabelle 8: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor.....	12
Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor.....	13
Tabelle 10: Subgruppen (Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor.....	18
Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor	21
Tabelle 12: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor	24
Tabelle 13: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	25
Tabelle 14: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor.....	29
Tabelle 15: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor.....	30
Tabelle 16: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor.....	30
Tabelle 17: Ergebnisse für die Endpunkte FEV ₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI (stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body-Mass-Index
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
FEV ₁	Forced expiratory Volume in one Second (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.01.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-77 (Ivacaftor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Fragestellung der Dossierbewertung A20-77 zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (nachfolgend Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor genannt) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind, lagen keine geeigneten Daten vor. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte in seinem Dossier [2] mit seiner Recherche die von ihm gesponserte, randomisierte kontrollierte Studie (RCT) VX18-445-109 [3,4] zum Vergleich von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, identifiziert. Bis zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung von Ivacaftor beim G-BA am 26.08.2020 waren nach Angaben des pU die Ergebnisse dieser Studie noch nicht verfügbar. Im Stellungnahmeverfahren hat der pU die Ergebnisse dieser Studie, wie im Dossier angekündigt, nachgereicht [5-9].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der Studie VX18-445-109 (einschließlich der Subgruppenanalysen) und der nachgereichten Responderanalysen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

In den folgenden Abschnitten wird auftragsgemäß die in Tabelle 1 aufgeführte Studie VX18-445-109 bewertet. Diese Studie ist für die Nutzenbewertung von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor) bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, relevant.

Tabelle 1: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
VX18-445-109	nein	ja	nein	ja [7]	ja [3,4]	nein
<p>a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

2.1 Studiendesign und Studiencharakteristika

Tabelle 2 und Tabelle 3 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
VX18-445-109	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ≥ 12 Jahre mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen und $FEV_1^b \geq 40\%$ und $\leq 90\%$ zum Zeitpunkt des Screenings	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor^c (N = 88) ▪ Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor^c (N = 88) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 28 Tage ▪ TEZ/IVA-Run-in: 28 Tage ▪ Behandlung: 24 Wochen^d ▪ Nachbeobachtung der UEs^e: 28 Tage 	35 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland und Vereinigtes Königreich 10/2019–07/2020	primär: Veränderung der Atemwegsdomäne des CFQ-R sekundär: Gesamt mortalität, 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. als % vom standardisierten Normalwert</p> <p>c. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer Basismedikation.</p> <p>d. Bei der Visite zu Woche 24 hatten Patientinnen und Patienten, die die Studienvisiten in der Behandlungsphase abgeschlossen hatten, die Möglichkeit, entweder in dem Behandlungsarm zu bleiben und die Visite zur Nachbeobachtung der UEs durchzuführen, oder in eine offene Extensionsstudie zu wechseln. Diese Möglichkeit bestand grundsätzlich auch für Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation während der Behandlungsphase abbrachen. In der Studie VX18-445-109 brachen Patientinnen und Patienten mit Abbruch der Studienmedikation während der Behandlungsphase jedoch alle die Teilnahme an der Studie ab und wechselten daher nicht in die offene Extensionsstudie.</p> <p>e. Für Studienteilnehmer, die nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlung in die offene Extensionsstudie eingeschlossen wurden, war die Teilnahme an der Nachbeobachtung der UEs nicht erforderlich.</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised ; $FEV_1\%$: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor

Studie	Intervention	Vergleich
VX18-445-109	Ivacaftor 150 mg, oral, 1 Tablette täglich (abends) ^{a, b} + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (75 mg/50 mg/100 mg), oral, 2 Tabletten täglich (morgens) ^{a, b} + Placebo für Ivacaftor/Tezacaftor, oral, 1 Tablette täglich (morgens)	Ivacaftor 150 mg, oral, 1 Tablette täglich (abends) ^{a, b} + Ivacaftor/Tezacaftor (150 mg/100 mg), oral, 1 Tablette täglich (morgens) ^{a, b} + Placebo für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, oral, 2 Tabletten täglich (morgens)
<p>Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stabile Medikation zur Behandlung der zystischen Fibrose 28 Tage vor Studienbeginn bis Studienende ▪ Prednison oder Prednisolon ≤ 10 mg/Tag dauerhaft oder ≤ 60 mg/Tag für bis zu 5 Tage <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Veränderungen in der Therapie (Antibiotika eingeschlossen) für pulmonale Erkrankungen innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Run-in-Phase ▪ Anhaltende oder vorherige Teilnahme an einer Studie einer experimentellen Therapie innerhalb der letzten 28 Tage oder der 5-fachen Halbwertszeit (je nachdem welche Dauer länger ist) vor dem Screening. <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ moderate und starke CYP3A-Induktoren und -Inhibitoren (außer Ciprofloxazin) ▪ andere CFTR-Modulatoren (außer Studienmedikation)^c ▪ Beginn einer Langzeittherapie mit neuer Medikation 		
<p>a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer Basismedikation (siehe erlaubte Vor- und Begleitbehandlung in dieser Tabelle).</p> <p>b. Es waren keine Dosisanpassungen erlaubt, Dosisunterbrechungen waren möglich.</p> <p>c. Die Einnahme von CFTR-Modulatoren der Firma Vertex war bis zum Beginn der Run-in-Phase erlaubt.</p> <p>CF: zystische Fibrose; CFTR.: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; CYP3A: Cytochrom P₄₅₀ 3A; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Studiendesign

Bei der Studie VX18-445-109 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor verglichen wird.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren eingeschlossen, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Die Diagnose der zystischen Fibrose musste von dem Prüfarzt bzw. der Prüfarztin 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 (FEV₁) von ≥ 40 % und ≤ 90 % des standardisierten Normwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und

Patienten mit einer Infektion der Lunge mit Organismen, die mit einem schnelleren Abfall des pulmonalen Status assoziiert sind.

Insgesamt wurden in die Studie 176 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (N = 88) oder Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor (N = 88) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach FEV₁ (< 70 % / ≥ 70 %), Alter (< 18 / ≥ 18 Jahre) und Einnahme eines CFTR-Modulators (ja / nein).

In der Run-in-Phase erhielten alle Patientinnen und Patienten Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor. Die Patientinnen und Patienten wurden im Anschluss an die Run-in-Phase in beiden Behandlungsarmen gemäß Fachinformation [10] entweder mit Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor oder mit Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor behandelt. Die Patientinnen und Patienten erhielten zudem in beiden Studienarmen entsprechende Placebotabletten. Außerdem erfolgte in beiden Studienarmen zusätzlich eine begleitende Therapie der zystischen Fibrose.

Der primäre Endpunkt war operationalisiert über die absolute Veränderung in der Domäne Atmungssystem des Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität und Endpunkte der Kategorien Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Im Anschluss an die 24-wöchige Behandlungsphase bestand für Patientinnen und Patienten die Möglichkeit an einer offenen Extensionsstudie teilzunehmen.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 4 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	IVA + IVA/TEZA/ELEXA ^a N ^b = 87	IVA + IVA/TEZA ^a N ^b = 88
VX18-445-109		
Alter [Jahre], MW (SD)	28 (12)	28 (11)
Altersgruppe, n (%)		
< 18 Jahre	25 (29)	27 (31)
≥ 18 Jahre	62 (71)	61 (69)
Geschlecht [w / m], %	49 / 51	51 / 49
Abstammung, n (%)		
weiße	85 (98)	88 (100)
andere	3 (3)	0 (0)
Region, n (%)		
Europa	74 (84)	71 (82)
Australien	14 (16)	16 (18)
FEV ₁ ^c zu Studienbeginn, n (%)		
< 40 %	6 (7)	2 (2)
≥ 40 bis < 70 %	50 (58)	52 (59)
≥ 70 bis ≤ 90 %	26 (30)	29 (33)
> 90 %	5 (6)	5 (6)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	21,2 (3,4)	21,9 (3,9)
BMI z-Score, MW (SD)	k. A.	k. A.
Schweißchlorid-Konzentration [mmol/l], MW (SD)	89,0 (12,2)	89,8 (11,7)
Behandlung vor dem Studieneinschluss ^d , n (%)		
Inhalation von Antibiotika	51 (59)	57 (65)
Inhalation von Bronchodilatoren	75 (86)	79 (90)
Inhalation hypertoner Kochsalzlösung	53 (61)	52 (59)
Inhalation von Corticosteroiden	56 (64)	58 (66)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Infektion ^e , n (%)	59 (68)	58 (66)
Therapieabbruch, n (%)	1 (1)	2 (2)
Studienabbruch, n (%)	1 (1)	2 (2)
<p>a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer Basismedikation zur Behandlung. b. Anzahl der Patientinnen und Patienten in der FAS-Population, randomisiert wurden 88 vs. 88 Patientinnen und Patienten c. als % vom standardisierten Normalwert d. Medikation, die bis zu 56 Tage vor der 1. Studienmedikation inhaliert wurde e. innerhalb von 2 Jahren vor der Screening</p>		

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor (mehrseitige Tabelle)

Studie	IVA + IVA/TEZA/ELEXA ^a	IVA + IVA/TEZA ^a
Charakteristikum	N ^b = 87	N ^b = 88
Kategorie		
BMI: Body-Mass-Index; ELEXA: Elexacaftor; FAS: Full Analysis Set; FEV ₁ : 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 haben (Full Analysis Set); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TEZA: Tezacaftor; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Studienarmen weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren fast ausschließlich weiß und im Mittel 28 Jahre alt. Der Anteil von Männern und Frauen war ausgeglichen. Es wurden mit 83 % mehrheitlich Patientinnen und Patienten aus Europa eingeschlossen.

Gemäß Einschlusskriterien der Studie sollten die Patientinnen und Patienten ein FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) von $\geq 40\%$ und $\leq 90\%$ zum Zeitpunkt des Screenings haben. Abweichend davon wurden in die Studie auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die ein FEV₁ von $< 40\%$ oder $> 90\%$ zu Studienbeginn aufwiesen. Dabei lagen die Anteile an Patientinnen und Patienten außerhalb des vorab definierten Bereichs Interventionsarm bei 13 %, im Vergleichsarm bei 8 %.

Ungefähr 2 Drittel der Patientinnen und Patienten hatten zu Studieneinschluss eine *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion. Die meisten der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren vor dem Studieneinschluss mit einer inhalativen symptomatischen Therapie behandelt.

Symptomatische Begleittherapie

Tabelle 5 zeigt die symptomatische Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und die während der Studie eingesetzte symptomatische Begleittherapie.

Tabelle 5: Behandlung vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitbehandlung (≥ 15 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor

VX18-445-109	IVA + IVA/TEZA/ELEXA ^a		IVA + IVA/TEZA ^a	
	N ^b = 87	N ^b = 87	N ^b = 88	N ^b = 88
	Behandlung vor Studienbeginn ^c n (%)	Begleitbehandlungn (%)	Behandlung vor Studienbeginn ^c n (%)	Begleitbehandlungn (%)
Medikamentöse Therapie^d				
Pancreatin	80 (92,0)	80 (92,0)	84 (95,5)	84 (95,5)
Dornase alfa	62 (71,3)	62 (71,3)	72 (81,8)	72 (81,8)
Natriumchlorid	65 (74,7)	65 (74,7)	67 (76,1)	67 (76,1)
Salbutamol	56 (64,4)	57 (65,5)	57 (64,8)	57 (64,8)
Azithromycin	49 (56,3)	48 (55,2)	44 (50,0)	47 (53,4)
Colistimethat-Natrium	35 (40,2)	36 (41,4)	28 (31,8)	28 (31,8)
Ursodesoxycholsäure	26 (29,9)	28 (32,2)	27 (30,7)	27 (30,7)
Tobramycin	23 (26,4)	26 (29,9)	28 (31,8)	36 (40,9)
Cholecalciferol	22 (25,3)	22 (25,3)	27 (30,7)	28 (31,8)
Omeprazol	26 (29,9)	26 (29,9)	21 (23,9)	24 (27,3)
Ciprofloxacin	3 (3,4)	15 (17,2)	1 (1,1)	29 (33,0)
Tocopherol	20 (23,0)	20 (23,0)	21 (23,9)	21 (23,9)
Paracetamol	21 (24,1)	27 (31,0)	19 (21,6)	31 (35,2)
Fluticasonpropionat, Salmeterol xinafoat	20 (23,0)	20 (23,0)	19 (21,6)	18 (20,5)
Ibuprofen	12 (13,8)	22 (25,3)	6 (6,8)	16 (18,2)
Budesonid, Formoterol Fumarat	16 (18,4)	16 (18,4)	11 (12,5)	11 (12,5)
Insulin Aspart	17 (19,5)	17 (19,5)	10 (11,4)	10 (11,4)
Aztreonam-Lysin	11 (12,6)	11 (12,6)	14 (15,9)	15 (17,0)
Nichtmedikamentöse Therapie				
Physiotherapie	37 (42,5)	35 (40,2 ^e)	46 (52,3)	44 (50,0 ^e)
<p>a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer Basismedikation. b. Anzahl der Patientinnen und Patienten in der FAS-Population c. Behandlung innerhalb von 56 Tagen vor der Behandlungsphase (einschließlich 28-tägige Run-in-Phase) d. Wirkstoffe codiert nach WHO Drug Global March 2020 (bevorzugte Benennung) e. eigene Berechnung</p> <p>ELEXA: Elexacaftor; FAS: Full Analysis Set; IVA: Ivacaftor; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Full Analysis Set); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TEZA: Tezacaftor</p>				

In der Studie VX18-445-109 war die Gabe einer symptomatischen Therapie zusätzlich zur Studienmedikation (Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bzw. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor) erlaubt. Gemäß Angabe im Studienprotokoll sollte diese Therapie jedoch ab 28 Tage vor Studienbeginn (also ab Beginn der Run-in-Phase) bis zum Studienende stabil

fortgeführt werden. Eine Langzeitbehandlung mit neuen Medikamenten sollte in diesem Zeitraum nicht begonnen werden.

Eine unveränderte Fortführung der Vorbehandlung ohne die Möglichkeit der Therapieoptimierung entspricht nicht den Kriterien einer individualisierten Begleittherapie. Der pU beschreibt im Dossier allerdings, dass in der Studie Anpassungen der Begleitmedikation im Studienverlauf vorgenommen wurden und somit dem individuellen medizinischen Bedarf im Sinne einer symptomatischen Therapie entsprochen worden wäre.

Den Studienunterlagen ist zu entnehmen, dass die Patientinnen und Patienten die regelhaft verwendeten Medikamente für eine symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhalten haben (siehe Tabelle 5). Diese umfassten unter anderem Dornase alfa, Bronchodilatoren, Antibiotika, Schmerzmittel und Vitaminpräparate. Eine Behandlung mit inhalativer Kochsalzlösung war nicht ausgeschlossen.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten unter der jeweiligen Begleitmedikation blieb vor und nach der 1. Einnahme der Studienmedikation weitgehend unverändert (siehe Tabelle 5). Eine deutliche Zunahme in der Begleitmedikation nach der 1. Einnahme der Studienmedikation zeigt sich zum Beispiel für Antibiotika (Tobramycin und Ciprofloxacin) und Schmerzmittel (Ibuprofen und Paracetamol). Den vom pU vorgelegten Informationen ist zu entnehmen, wie viele Patientinnen und Patienten während der Studie eine Physiotherapie oder eine Therapie mit Antibiotika, inhalativen Medikamenten, Mukolytika und Bronchodilatoren neu begannen. Hieraus geht hervor, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten, die während der Studie eine Antibiotikatherapie begannen, im Interventionsarm 10 % und im Vergleichsarm 16 % (eigene Berechnung) beträgt. Eine Physiotherapie oder eine Therapie mit inhalativen Medikamenten oder Mukolytika wurde im Studienverlauf jedoch bei keinem Patienten oder keiner Patientin neu begonnen.

Generell fehlen jedoch Angaben, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz im Studienverlauf, angepasst wurde.

Zusammenfassend ist aus den Angaben ersichtlich, dass in der Studie vereinzelt Anpassungen der Begleittherapie stattgefunden haben. Dennoch fehlen Angaben zu Dosiserhöhung oder zu der Erhöhung der Frequenz im Studienverlauf der jeweiligen Therapien.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 6 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
VX18-445-109	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie VX18-445-109 als niedrig eingestuft.

2.2 Ergebnisse

2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Pulmonale Exazerbationen
 - Schwerwiegende pulmonale Exazerbationen
 - Symptomatik gemessen anhand der Domänen zur Symptomatik des Instrumentes CFQ-R
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Instrumentes CFQ-R
- Nebenwirkungen
 - Schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - Gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Tabelle 7 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	Pulmonale Exazerbationen	Schwerwiegende pulmonale Exazerbationen ^a	Symptomatik (CFQ-R Symptomskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R Lebensqualitätsskalen)	SUEs ^b	Abbruch wegen UEs ^b	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)
VX18-445-109	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. erhoben als „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (PT, SUE); die Operationalisierung des PTs als schwerwiegendes Ereignis ist mit der in vorherigen Nutzenbewertungen herangezogenen Operationalisierung „Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen“ vergleichbar, weshalb diese in der vorliegenden Nutzenbewertung hilfsweise als Morbiditätsendpunkt herangezogen wird.</p> <p>b. ohne PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“</p> <p>c. keine geeignete Operationalisierung verfügbar</p> <p>CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

Pulmonale Exazerbationen

Anders als in den bisher vom pU gesponserten und von ihm für Nutzenbewertungen von z. B. Ivacaftor vorgelegten Studien, wurden die Endpunkte pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierung wegen pulmonalen Exazerbationen in der Studie VX18-445-109 nicht als Endpunkt zur Symptomatik operationalisiert und entsprechend in der Studie erhoben (siehe zur bisher regelhaft in den Studien des pU definierten Operationalisierung z. B. A20-83 [11]). Stattdessen liegen für die Studie VX18-445-109 lediglich Auswertungen zu Ereignissen vor, die mittels der Erhebung über UEs und SUEs erfasst wurden (PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“). Der vom pU angeführte Grund, die Erhebung dieses Endpunkts hätte die Studienpopulation in die Größe getrieben, sodass die Studie kaum hätte durchgeführt werden können, ist nicht sachgerecht [12]. In Ermangelung einer angemessenen Operationalisierung und damit auch Erhebung des Endpunkts pulmonaler Exazerbationen werden für die vorliegende Bewertung die über das SUE erfassten Ereignisse zum PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ herangezogen. Für diese Operationalisierung wird davon ausgegangen, dass hinreichend sicher die Ereignisse erfasst wurden, die auch über die bisher übliche Operationalisierung Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen erfasst wurden.

Die Endpunkte Lungenfunktion (mittels FEV₁) und Body-Mass-Index (BMI) werden in Anhang B ergänzend dargestellt. Wie auch schon in vorhergehenden Dossiers zur Bewertung von Ivacaftor legt der pU keine neuen Aspekte zu diesen Endpunkten vor (z. B. [13]).

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 8 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 8: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität	Pulmonale Exazerbationen	Schwerwiegende pulmonale Exazerbationen ^a	Symptomatik (CFQ-R Symptomskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R Lebensqualitätsskalen)	SUE ^s ^b	Abbruch wegen UE ^s ^b	Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)
VX18-445-109	N	N	- ^c	N	N	N	N	N	N

a. erhoben als „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (PT, SUE)
b. ohne PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“
c. keine geeignete Operationalisierung verfügbar

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial aller in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte mit geeigneter Operationalisierung wird als niedrig eingestuft.

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 9 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind, zusammen. Die Daten wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

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

Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + IVA/TEZA/ELEXA ^a		IVA + IVA/TEZA ^a		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
VX18-445-109					
Mortalität					
Gesamtmortalität	87	0 (0)	88	0 (0)	–
Morbidität					
Pulmonale Exazerbationen	keine verwertbaren Daten ^c				
Schwerwiegende pulmonale Exazerbationen ^d	87	1 (1,1)	88	9 (10,2)	0,11 [0,01; 0,87]; 0,010 ^e
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt); Verbesserung um ≥ 15 Punkte ^f					
Atmungssystem	87	40 (46,0)	88	9 (10,2)	4,50 [2,32; 8,69]; < 0,001
gastrointestinale Symptome	87	8 (9,2)	88	9 (10,2)	0,90 [0,36; 2,22]; 0,818
Gewichtsprobleme ^f	78	22 (28,2)	80	8 (10,0)	2,82 [1,34; 5,95]; 0,007
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R, Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt); Verbesserung um ≥ 15 Punkte ^f					
körperliches Wohlbefinden	87	24 (27,6)	88	7 (8,0)	3,47 [1,58; 7,63] 0,002
Gefühlslage	87	8 (9,2)	88	6 (6,8)	1,35 [0,49; 3,73]; 0,564
Vitalität ^g	78	25 (32,1)	80	13 (16,3)	1,97 [1,09; 3,57]; 0,025
soziale Einschränkungen	87	10 (11,5)	88	3 (3,4)	3,37 [0,96; 11,84]; 0,058
Rollenfunktion ^g	78	16 (20,5)	80	5 (6,3)	3,28 [1,26; 8,52]; 0,015
Körperbild	87	11 (12,6)	88	8 (9,1)	1,39 [0,59; 3,29]; 0,453
Essstörungen	87	11 (12,6)	88	5 (5,7)	2,23 [0,81; 6,14]; 0,122
Therapiebelastung	87	19 (21,8)	88	8 (9,1)	2,40 [1,11; 5,19]; 0,026
subjektive Gesundheits- einschätzung ^g	78	26 (33,3)	80	8 (10,0)	3,33 [1,61; 6,91]; 0,001
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^h	87	77 (88,5)	88	75 (85,2)	–
SUEs ^h	87	4 (4,6)	88	6 (6,8)	0,67 [0,20; 2,31]; 0,558 ^d
Abbruch wegen UEs ^h	87	1 (1,1)	88	2 (2,3)	0,51 [0,05; 5,48]; 0,682 ^d

Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + IVA/TEZA/ELEXA ^a		IVA + IVA/TEZA ^a		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	87	20 (23,0)	88	4 (4,5)	5,06 [1,80; 14,19]; < 0,001 ^d

a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer Basismedikation.
b. Auswertung des CFQ-R per generalisiertem linearem Modell (GLM) unter Verwendung der Binomialverteilung und einer log-link-Funktion.
c. keine geeignete Operationalisierung verfügbar
d. erhoben über die SUEs als „Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (PT)
e. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [14])
f. Verbesserung, definiert als eine Zunahme des CFQ-R Scores um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert; es ist unklar ob diese Verbesserung zu 1 Erhebungszeitpunkt während des Studienverlauf über 24 Wochen oder zu mehreren Erhebungszeitpunkten bestand
g. Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen
h. ohne Erfassung des PT „infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“
CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire Revised; ELEXA: Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; IVA: Ivacaftor; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: Bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZA: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis

Auf Basis der Studie VX18-445-109 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet 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 im Vergleich zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen liegen aus der Studie VX18-445-109 keine verwertbaren Daten für einen Vergleich von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich mit Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schwerwiegende pulmonale Exazerbationen

Für den Endpunkt schwerwiegende pulmonale Exazerbationen (erhoben mittels SUE über den PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor. Daraus ergibt sich für schwerwiegende pulmonale Exazerbationen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor.

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.

Der pU legt gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts [15,16] für den CFQ-R post hoc durchgeführte Analysen zu 15 % der Skalenspannweite vor. Für den CFQ-R mit einer Skalenspannweite von 0 bis 100 [17] entsprechen die 15 % genau 15 Punkten (vom pU vorgelegte Responderanalyse: Verbesserung um \geq 15 Punkte). Der pU gibt an [12], dass die Response über die 24 Wochen, also im Studienverlauf bestanden habe und dass es sich um keinen einzelnen Zeitpunkt handelt. Es ist dabei unklar ob die Verbesserung zu 1 Erhebungszeitpunkt während des Studienverlaufs oder zu mehreren Erhebungszeitpunkten bestand.

Ergebnisse

Domäne Atmungssystem

In der Domäne Atmungssystem zeigt sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Die Ergebnisse der beiden Subgruppen unterscheiden sich allerdings nicht in Effektrichtung und Ausmaß vom Ergebnis der gesamten Studienpopulation (siehe Abschnitt 2.2.4), sodass das Merkmal für die Domäne Atmungssystem nicht weiter betrachtet wird. Daraus ergibt sich für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/.

Domäne gastrointestinale Symptome

In der Domäne gastrointestinale Symptome zeigt sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für die Domäne gastrointestinale Symptome des CFQ-R kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Domäne Gewichtsprobleme

In der Domäne Gewichtsprobleme zeigt sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Daraus ergibt sich für die Gewichtsprobleme des CFQ-R für Patienten ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor. Für Patientinnen zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen (siehe Abschnitt 2.2.4).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den CFQ-R

Operationalisierung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R erhoben. Wie oben für die Symptomatik bereits beschrieben, legt der pU auch für die Domänen des CFQ-R zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität post hoc durchgeführte Analysen zu 15 % der Skalenspannweite vor.

Ergebnisse

Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Rollenfunktion, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Rollenfunktion, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung zeigt sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor. Daraus ergibt sich für diese Domänen des CFQ-R jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/.

Domänen Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild und Essstörungen

Für die Domänen Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild und Essstörungen zeigt sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Domänen des CFQ-R jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor +

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied 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 im Vergleich zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes für Patienten ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor. Für Patientinnen zeigt sich dagegen kein höherer oder geringerer Schaden (siehe Abschnitt 2.2.4).

2.2.4 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 10 stellt die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor dar.

Tabelle 10: Subgruppen (Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	IVA + IVA/TEZA/ELEXA ^a		IVA + IVA/TEZA ^a		Gruppenunterschied	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert
VX18-445-109						
Morbidität: Symptomatik: CFQ-R Domäne Atmungssystem, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt; Verbesserung um ≥ 15 Punkte^c						
Geschlecht						
männlich	44	19 (43,2)	43	1 (2,3)	18,57 [2,60; 132,68]	0,004
weiblich	43	21 (48,8)	45	8 (17,8)	2,75 [1,37; 5,53]	0,005
Gesamt					Interaktion:	0,026 ^d
Morbidität: Symptomatik: CFQ-R Gewichtsprobleme, Jugendliche oder Erwachsene^e; Verbesserung um ≥ 15 Punkte^e						
Geschlecht						
männlich	39	13 (33,3)	38	1 (2,6)	12,67 [1,74; 92,13]	0,012
weiblich	39	9 (23,1)	42	7 (16,7)	1,38 [0,57; 3,36]	0,472
Gesamt					Interaktion:	0,015 ^d
Nebenwirkungen: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)						
Geschlecht						
männlich	44	12 (27,3)	43	0 (0,0)	24,44 [1,49; 400,4]	< 0,001 ^f
weiblich	43	8 (18,6)	45	4 (8,9)	2,09 [0,68; 6,45]	0,241 ^f
Gesamt					Interaktion	0,011 ^d
a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer Basismedikation.						
b. Auswertung des CFQ-R per generalisiertem linearem Modell (GLM) unter Verwendung der Binomialverteilung und einer log-link-Funktion						
c. Verbesserung, definiert als eine Zunahme des CFQ-R Scores um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert; es ist unklar ob diese Verbesserung zu 1 Erhebungszeitpunkt während des Studienverlauf über 24 Wochen oder zu mehreren Erhebungszeitpunkten bestand						
d. aus generalisiertem linearem Modell (GLM) unter Verwendung der Binomialverteilung und einer log-link-Funktion						
e. Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen						
f. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [14])						
CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised; ELEXA: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; TEZA: Tezacaftor						

Morbidität***Symptomatik gemessen über den CFQ-R******Domäne Atmungssystem***

Für die Domäne Atmungssystem liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für beide Subgruppen zeigen sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens

15 Punkte) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor. Das Ausmaß stimmt für beide Subgruppen mit dem Ergebnis der gesamten Studienpopulation überein (siehe Abschnitt 2.3). Daher wird für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R das Merkmal Geschlecht nicht weiter betrachtet.

Domäne Gewichtsprobleme

Für die Domäne Gewichtsprobleme liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Patienten zeigt sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor. Daraus ergibt sich für die Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R für Patienten ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor. Dagegen zeigt sich für Patientinnen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, ein Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor ist für Patientinnen damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Spezifische UEs

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes für Patienten ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor. Dagegen zeigt sich für Patientinnen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, ein höherer oder geringerer Schaden von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor ist für Patientinnen damit nicht belegt.

2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit 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 [15].

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.

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 11).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

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.

Der pU gibt nicht an, ob es sich bei den Angaben zu den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R um schwere / schwerwiegende Ereignisse handelt. In der vorliegenden Bewertung werden diese Domänen des CFQ-R der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: -	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Pulmonale Exazerbationen	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schwerwiegende pulmonale Exazerbationen	1,1 % vs. 10,2 % RR: 0,11 [0,01; 0,87]; p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 < KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Symptomatik (CFQ-R-Domänen zur Symptomatik, Verbesserung um ≥ 15 Punkte)		
Atmungssystem	46,0 % vs. 10,2 % RR: 4,50 [2,32; 8,69]; RR: 0,22 [0,12; 0,43] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Gastrointestinale Symptome	9,2 % vs. 10,2 % RR: 0,90 [0,36; 2,22]; p = 0,818	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme Geschlecht männlich	33,3 % vs. 2,6 % RR: 12,67 [1,74; 92,13] RR: 0,08 [0,01; 0,57] ^c ; p = 0,012 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
weiblich	23,1 % vs. 16,7 % RR: 1,38 [0,57; 3,36]; p = 0,472	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R-Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Verbesserung um ≥ 15 Punkte)		
Körperliches Wohlbefinden	27,6 % vs. 8,0 % RR: 3,47 [1,58; 7,63] RR: 0,29 [0,13; 0,63] ^c ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Gefühlslage	9,2 % vs. 6,8 % RR: 1,35 [0,49; 3,73]; p = 0,564	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Vitalität	32,1 % vs. 16,3 % RR: 1,97 [1,09; 3,57]; RR: 0,51 [0,28; 0,92] ^c ; p = 0,025 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
soziale Einschränkungen	11,5 % vs. 3,4 % RR: 3,37 [0,96; 11,84]; p = 0,058	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	20,5 % vs. 6,3 % RR: 3,28 [1,26; 8,52]; RR: 0,30 [0,12; 0,79] ^c ; p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Körperbild	12,6 % vs. 9,1 % RR: 1,39 [0,59; 3,29]; p = 0,453	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen	12,6 % vs. 5,7 % RR: 2,23 [0,81; 6,14]; p = 0,122	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung	21,8 % vs. 9,1 % RR: 2,40 [1,11; 5,19] RR: 0,42 [0,19; 0,9009] ^c ; p = 0,026 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Subjektive Gesundheitseinschätzung	33,3 % vs. 10,0 % RR: 3,33 [1,61; 6,91]; RR: 0,30 [0,14; 0,62] ^c ; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Nebenwirkungen		
SUEs	4,6 % vs. 6,8 % RR: 0,67 [0,20; 2,31]; p = 0,558	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	1,1 % vs. 2,3 % RR: 0,51 [0,05; 5,48]; p = 0,682	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)		
Geschlecht männlich	27,3 % vs. 0,0 % RR: 24,44 [1,49; 400,4] RR: 0,04 [0,00; 0,67] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
weiblich	18,6 % vs. 8,9 % RR: 2,09 [0,68; 6,45]; p = 0,241	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
<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_o)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 12 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 12: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor

Positive Effekte	Negative Effekte
Schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwerwiegende pulmonale Exazerbationen: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	-
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Symptomatik <ul style="list-style-type: none"> ▫ Domäne Atmungssystem: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▫ Domäne Gewichtsprobleme^a: <ul style="list-style-type: none"> - männliche Patienten: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Domänen körperliches Wohlbefinden und subjektive Gesundheitseinschätzung^a: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ Domäne Rollenfunktion^a: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Domänen Vitalität^a und Therapiebelastung: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	-
-	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Spezifische UEs: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: <ul style="list-style-type: none"> ▫ männliche Patienten: Hinweise auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
a. Domäne wurde nur für Jugendliche oder Erwachsene erhoben, da für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen	
CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; UEs: unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau ergeben sich mehrere positive Effekte und ein negativer Effekt. Auf der Seite der positiven Effekte gibt es sowohl in nicht schwerwiegenden / nicht schweren als auch in schwerwiegenden / schweren Symptomen / Folgekomplikationen jeweils Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor. Zudem zeigen sich in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität positive Effekte, zum Teil mit dem Ausmaß erheblich. Vereinzelt zeigen sich Effektmodifikationen durch das Merkmal Geschlecht, darunter ein negativer Effekt für männliche Patienten bei den nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen.

Da für alle Patientinnen und Patienten die oben beschriebenen positive Effekte bei den schwerwiegenden / schweren Symptomen / Folgekomplikationen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegen, gibt es zusammenfassend für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind,

einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Ivacaftor aus der Dossierbewertung A20-77.

Die nachfolgende Tabelle 13 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor.

Tabelle 13: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^b
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A20-77 sind fett markiert.</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/ Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 21.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-77_ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0_final.pdf.
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Ivacaftor (Kalydeco): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/586/#dossier>.
3. Vertex Pharmaceuticals. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del [online]. 2020 [Zugriff: 21.01.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04105972>.
4. Vertex Pharmaceuticals. A Phase 3b, Randomized, Double blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del [online]. [Zugriff: 21.01.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001735-31.
5. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Ivacaftor (Kalydeco); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Nachreichung zu Modul 4 B vom 26.08.2020 aufgrund neuer Evidenz [unveröffentlicht]. 2020.
6. Vertex. A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del; study VX18-445-109; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2020.
7. Vertex. A Phase 3b, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects, Homozygous for F508del; study VX18-445-109; clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
8. Vertex. Ivacaftor (Kalydeco); zusätzliche Analysen; Nachreichung von Auswertungen nach der mündlichen Anhörung zur Studie VX18-445-109 [unveröffentlicht]. 2021.
9. Vertex. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1008 Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-77. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/586/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
10. Vertex. Kalydeco 75 mg Filmtabletten; Kalydeco 150 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 21.01.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, MF-Mutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 21.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-83_ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V; hier: Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor (D-584 bis D-587); stenografisches Wortprotokoll [online]. 2021 [Zugriff: 21.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-586/2021-01-11_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-587.pdf.
13. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Ivacaftor (Kalydeco): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/585/#dossier>.
14. 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. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 26.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
17. Quittner AL, Sawicki GS, McMullen A et al. Psychometric evaluation of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised in a national sample. *Qual Life Res* 2012; 21(7): 1267-1278. <https://dx.doi.org/10.1007/s11136-011-0036-z>.

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 14: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/
Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	IVA + IVA/TEZA/ELEXA N = 87	IVA + IVA/TEZA N = 88
VX18-445-109		
Gesamtrate UEs	77 (88,5)	81 (82,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	48 (55,2)	51 (58,0)
Nasopharyngitis	17 (19,5)	13 (14,8)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	10 (11,5)	36 (40,9)
Infektion der oberen Atemwege	9 (10,3)	5 (5,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	45 (51,7)	44 (50,0)
Husten	11 (12,6)	23 (26,1)
Schmerzen im Oropharynx	11 (12,6)	7 (8,0)
Sputum vermehrt	10 (11,5)	16 (18,2)
Erkrankungen des Nervensystems	30 (34,5)	23 (26,1)
Kopfschmerzen	25 (28,7)	18 (20,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	25 (28,7)	25 (28,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	20 (23,0)	4 (4,5)
Untersuchungen	13 (14,9)	18 (20,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	13 (14,9)	13 (14,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (9,2)	12 (13,6)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (5,7)	10 (11,4)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 15: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/
Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	IVA + IVA/TEZA/ELEXA N = 87	IVA + IVA/TEZA N = 88
SOC^b		
PT^b		
VX18-445-109		
Gesamtrate SUEs	5 (5,7)	14 (15,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,1)	10 (11,4)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	1 (1,1)	9 (10,2)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 16: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/
Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	IVA + IVA/TEZA/ELEXA N = 87	IVA + IVA/TEZA N = 88
SOC^a		
PT^a		
VX18-445-109		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	1 (1,1)	2 (2,3)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (1,1)	2 (2,3)
Angst	1 (1,1)	0 (0)
Depression	1 (1,1)	0 (0)
Zwangsstörung	0 (0)	1 (1,1)
Psychose	0 (0)	1 (1,1)
a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang B – Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI

Tabelle 17: Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI (stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor

Studie Endpunktkategorie	IVA + IVA/TEZA/ELEXA ^a			IVA + IVA/TEZA ^a			Gruppenunterschied MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW (SD)	
VX18-445-109							
Morbidität							
FEV ₁ ^d (absolute Veränderung)	86	63,00 (16,72)	11,96 (8,41) ^e	87	64,21 (15,11)	1,98 (5,37) ^e	10,15 [8,18; 12,12]; < 0,001 ^f
BMI [kg/m ²]	61	21,17 (3,43)	1,70 (1,38)	62	21,92 (3,89)	0,15 (0,78)	1,44 [1,07; 1,82]; < 0,001 ^g
BMI (altersabhängiger z- Score) ^h	19	-0,79 (0,98)	0,52 (0,47)	16	-0,33 (0,95)	-0,01 (0,48)	0,51 [0,20; 0,82]; 0,002 ^g
<p>a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer Basismedikation.</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die nach Angaben des pU in die Auswertung gingen. Für den BMI und die altersabhängige BMI-Auswertung handelt es sich dabei aber vermutlich um Patientinnen und Patienten, für die mindestens zu Studienbeginn und Woche 24 Werte vorlagen, die Schätzung der Parameter der MMRM-Modelle könnten auf höheren Patientenzahlen beruhen. Zumindest die Werte zu Studienbeginn beruhen bei der altersabhängigen BMI-Auswertung auf 28 vs. 30 Patientinnen und Patientinnen (vermutlich den Patientinnen und Patienten, die bei Screening ≤ 20 Jahre zählten) und beim BMI auf 87 vs. 88 Patientinnen und Patientinnen. Insgesamt ist für die altersabhängige BMI-Auswertung unklar ob ≥ 70 % der Patienten und Patientinnen zur Schätzung der Parameter des MMRM-Modells beitragen.</p> <p>c. MMRM; abhängige Variable ist die absolute Veränderung vom Ausgangswert; adjustiert für Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening), Baseline FEV1% und Einnahme eines CFTR-Modulators bei Screening; zusätzlich Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell.</p> <p>d. Die Werte zu Studienbeginn beruhen auf 87 vs. 88 Patientinnen und Patienten, die Werte zur Änderung zu Woche 24 beruhen auf 52 v. 53 Patientinnen und Patienten</p> <p>e. höhere Werte bedeuten eine bessere Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet ein Vorteil für Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor.</p> <p>f. Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der adjustierten mittleren Differenz der absoluten Änderungen über 24 Wochen dar. Woche 15 ist dabei ausgenommen.</p> <p>g. Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderungen von Studienbeginn zu Woche 24 dar.</p> <p>h. nach Angaben des pU in Modul 4 B nur für Patientinnen und Patienten ≤ 20 Jahren; die dafür benötigten Gewichtserhebungen nach Screening waren für Patientinnen und Patienten ≤ 21 Jahre geplant</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; ELEXA: Elexacaftor; FEV1%: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TEZA: Tezacaftor</p>							