



IQWiG-Berichte – Nr. 1189

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

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-71  
Version: 1.0  
Stand: 30.08.2021

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

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

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

27.05.2021

## Interne Auftragsnummer

A21-71

## 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**

- Thomas 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**

- Ulrike Mikulić
- Gertrud Egger
- Ulrich Grouven
- Marco Knellingen
- Katrin Nink
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Sonja Schiller

**Schlagwörter**

Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor, Zystische Fibrose, Kind, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT04058353

**Keywords**

Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor, Cystic Fibrosis, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT04058353

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</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>6</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>7</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>9</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>9</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>10</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>10</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	10
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	10
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>12</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	12
3.2.2 Verbrauch .....	12
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	12
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	13
3.2.6 Versorgungsanteile .....	13
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>14</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>14</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>14</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>14</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>15</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>16</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>20</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Studie VX18-445-104 (ergänzend dargestellt) .....</b>	<b>22</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>29</b>
<b>Anhang C</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>	<b>30</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor.....	3
Tabelle 3: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor.....	6
Tabelle 5: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	9
Tabelle 6: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	10
Tabelle 7: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	14
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	14
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	15
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor vs. Ivacaftor.....	22
Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor vs. Ivacaftor .....	23
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor vs. Ivacaftor .....	24
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen; dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor vs. Ivacaftor .....	26
Tabelle 14: Ergebnisse für die Endpunkte FEV <sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor vs. Ivacaftor .....	28

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CF	zystische Fibrose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
ELX	Elexacaftor
FEV <sub>1</sub>	forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVA	Ivacaftor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TEZ	Tezacaftor

## **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/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.05.2021 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 eines externen Sachverständigen (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.

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

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

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



Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](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, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, 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	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare 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/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.05.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor (nachfolgend Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor genannt) im Vergleich zu Ivacaftor 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 Gating-Mutation (inklusive der R117H-Mutation) aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

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

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 auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) aufweisen	Ivacaftor
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA. Der pU gibt zudem an, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie ebenso wie das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu einer bestverfügbaren individualisierten symptomatischen Therapie angewandt werde. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor durchgeführt. Eine zusätzliche symptomatische Therapie für die Patientenpopulation ist sachgerecht.

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.

## **Vom pU vorgelegte Evidenz**

### ***Studie VX18-445-104***

Der pU zieht in seinem Dossier die Studie VX18-445-104 für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Ivacaftor heran. In diese doppelblinden RCT wurden Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, bei denen eine heterozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen vorlag. Das 2. Allel musste entweder eine Gating-Mutation (inklusive der R117H-Mutation) oder eine Restfunktions-Mutation aufweisen. Abhängig von der Art der Mutation bestand die Vergleichstherapie entweder aus Ivacaftor (Gating-Mutationen) oder Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (Restfunktions-Mutationen). Die Patientinnen und Patientinnen mussten weiterhin zum Zeitpunkt des Screenings ein forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV<sub>1</sub>) zwischen  $\geq 40\%$  und  $\leq 90\%$  des standardisierten Normalwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Teilpopulation mit einer Gating-Mutation (inklusive der R117H-Mutation) auf dem 2. Allel relevant.

Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase, gefolgt von einer 8-wöchigen Behandlungsphase und einer 28-tägigen Nachbeobachtungsphase. Im Anschluss an die Behandlungsphase bestand die Möglichkeit an einer offenen Extensionsstudie teilzunehmen.

### ***Unzureichende Studiendauer***

Die vom pU vorgelegte Studie VX18-445-104 ist aufgrund der nur 8-wöchigen Studiendauer nicht für eine Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zystische Fibrose geeignet. Die zystische Fibrose ist eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert. Auf Basis von Kurzzeitstudien können keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzzeiteffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. für pulmonale Exazerbationen und ihren Folgen oder für unerwünschte Ereignisse.

Insgesamt sind für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden notwendig. Aufgrund der Seltenheit der zu untersuchenden Mutationen und der Betroffenheit von Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Studie VX18-445-104 mit den entsprechenden Kurzzeitergebnissen jedoch im Anhang der Dossierbewertung ergänzend dargestellt. Eine Aussage zum Zusatznutzen wird daraus nicht abgeleitet.

## **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) aufweisen, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Tabelle 3: Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor – 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 auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) aufweisen	Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor (nachfolgend Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor genannt) im Vergleich zu Ivacaftor 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 Gating-Mutation (inklusive der R117H-Mutation) aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

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

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 auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) aufweisen	Ivacaftor
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA. Der pU gibt zudem an, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie Ivacaftor ebenso wie das zu bewertende Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor zusätzlich zu einer bestverfügbaren individualisierten symptomatischen Therapie angewandt werde. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor durchgeführt. Eine zusätzliche symptomatische Therapie für die Patientenpopulation ist sachgerecht.

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 weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine Mindeststudiendauer von 8 Wochen angibt.

### 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (Stand zum 15.03.2021)
- bibliografische Recherche zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 15.03.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 15.03.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 15.03.2021)

Die Suchstrategien des pU sind im Dossier dokumentiert.

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (letzte Suche am 14.05.2021), Suchstrategien siehe Anhang B

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

#### Vom pU vorgelegte Evidenz

##### *Studie VX18-445-104*

Der pU zieht in seinem Dossier die Studie VX18-445-104 [3-5] für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Ivacaftor heran. In diese doppelblinde RCT wurden Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, bei denen eine heterozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen vorlag. Das 2. Allel musste entweder eine Gating-Mutation (inklusive der R117H-Mutation) oder eine Restfunktions-Mutation aufweisen. Abhängig von der Art der Mutation bestand die Vergleichstherapie entweder aus Ivacaftor (Gating-Mutationen) oder Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (Restfunktions-Mutationen). Die Patientinnen und Patientinnen mussten weiterhin zum Zeitpunkt des Screenings ein forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV1) zwischen  $\geq 40\%$  und  $\leq 90\%$  des standardisierten Normalwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen. Für die vorliegende Bewertung entspricht die Teilpopulation mit einer Gating-Mutation (inklusive der R117H-Mutation) auf dem 2. Allel dem zu bewertenden Anwendungsgebiet. In dieser Teilpopulation wurden dem Interventionsarm 50 und dem Kontrollarm der Studie 45 Patientinnen und Patienten randomisiert zugeteilt.

Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase, gefolgt von einer 8-wöchigen Behandlungsphase und einer 28-tägigen Nachbeobachtungsphase. Im Anschluss an die

Behandlungsphase bestand die Möglichkeit an einer offenen Extensionsstudie teilzunehmen. Während der Run-in-Phase erhielten alle Patientinnen und Patienten zweimal täglich 150 mg IVA. Während diese Behandlung im Kontrollarm nach der Randomisierung beibehalten wurde, wechselten die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm auf eine Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (150/100/200 mg) morgens in Kombination mit 150 mg Ivacaftor am Abend. Die jeweilige Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten sollte laut Studienprotokoll in stabiler Dosis weitergeführt werden. Aus den Angaben in Modul 4 C geht jedoch hervor, dass zum Teil individuelle Anpassungen erfolgten. Die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bzw. Ivacaftor erfolgte gemäß den Fachinformationen [6,7].

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des FEV<sub>1</sub>% gegenüber Studienbeginn. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

### ***Unzureichende Studiendauer***

Die vom pU vorgelegte Studie VX18-445-104 ist aufgrund der nur 8-wöchigen Studiendauer nicht für eine Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zystische Fibrose geeignet. Die zystische Fibrose ist eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert. Die Richtlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) sieht für die Untersuchung eines klinischen Endpunkts eine Mindestdauer von 6 Monaten vor [8]. Auch die allgemeinen Methoden 6.0 des IQWiG sehen bei chronischen Erkrankungen für die Nutzenbewertung Langzeitstudien als erforderlich an [9]. Im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose sind Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) für die Nutzenbewertung ungeeignet, da es sich bei Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor um eine Langzeittherapie handelt. Auf Basis von Kurzzeitstudien können keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzeiteffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. für pulmonale Exazerbationen und ihren Folgen oder für unerwünschte Ereignisse. Der pU begründet in Modul 4 C das von ihm verwendete Einschlusskriterium von 8 Wochen damit, dass dies als maximale Behandlungsdauer in der einzigen randomisierten Studie im Anwendungsgebiet realisiert wurde. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt.

Insgesamt sind für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden notwendig. Aufgrund der Seltenheit der zu untersuchenden Mutationen und der Betroffenheit von Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Studie VX18-445-104 mit den entsprechenden Kurzeitergebnissen jedoch im Anhang der vorliegenden Dossierbewertung ergänzend dargestellt (siehe Anhang A). Eine Aussage zum Zusatznutzen wird daraus nicht abgeleitet.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) aufweisen, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – 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 auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) aufweisen	Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Studie VX18445-104 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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 C, Abschnitt 3.2)

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

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

Die zystische Fibrose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [6]. Demnach wird Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation aufweisen. Die folgenden 12 Gating-Mutationen können auf dem 2. Allel des CFTR-Gens der Patientinnen und Patienten vorkommen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, R117H, G1069R und R1070Q.

##### 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht aufgrund der hohen körperlichen und psychischen Belastung, die aus der Erkrankung selbst und deren Behandlung resultieren, zusammen mit der kurzen Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, ein hoher therapeutischer Bedarf für neue Therapieoptionen.

##### 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 folgende Schritte (siehe Tabelle 6):

Tabelle 6: 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 2019, davon	4696
	mit einer Genotypisierung, davon	4666
	mit einer heterozygoten F508del-Mutation, davon	1862
	mit einer Gating-Mutation auf dem 2. Allel	151
2	gesetzlich krankenversichert (GKV-Anteil: 87,81 %)	133

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### **1) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose und einer heterozygoten F508del-Mutation und einer Gating-Mutation auf dem 2. Allel, die $\geq 12$ Jahre alt sind**

Der pU zitiert einen Bericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers [10] zu einer von ihm gestellten Registeranfrage. Dort wird laut pU angegeben, dass im Jahr 2019 4696 lebende Patientinnen und Patienten im Register mit der Diagnose zystische Fibrose und Verlaufsdaten identifiziert wurden, die  $\geq 12$  Jahre alt sind. Davon sind laut pU 4666 genotypisiert. Wiederum davon haben 1862 eine heterozygote F508del-Mutation. Nochmals davon haben 151 eine Gating-Mutation auf dem 2. Allel.

### **2) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Basierend auf der Annahme, dass unter diesen Patientinnen und Patienten ein Anteil von 87,81 % gesetzlich versichert ist [11,12], geht der pU von 133 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Gating-Mutation auf dem 2. Allel aufweisen sowie  $\geq 12$  Jahre alt sind.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Die vom pU errechnete Anzahl von 133 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 bezüglich des Schritts 1 nicht adäquat:

Der pU gibt an, die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem Ergebnisbericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers heranzuziehen [10]. Das Kollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers umfasst jedoch für das Berichtsjahr 2019 die 6463 erfassten Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung [13]. 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. Für diese Grundgesamtheit hat der pU im Rahmen eines früheren Verfahrens nach § 35a Abs. 1 SGB V zu Lumacaftor/Ivacaftor aus dem Jahr 2015 die Anzahl aller bis zum 31.12.2012 jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten ( $n = 8042$ ) verwendet [14]. Zwar liegt im Berichtsband 2019 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 Berichtsbandes) [15] von einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen [16].

### **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 [13] gleich (siehe hierzu die Ausführungen zu Schritt 1 oben).

Für die Jahre 2020 bis 2025 geht der pU von einer Steigerung der Zahl der im Register registrierten Betroffenen um etwa 4,8 % (289 Patientinnen und Patienten entsprechend) aus. Diese Steigerung basiert auf der linearen Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2015 bis 2019 im Deutschen Mukoviszidose-Register [13,17,18] ermittelt hat.

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

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wird in Kombination mit Ivacaftor angewendet [6]. Der G-BA hat Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformationen [6,7].

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen den Fachinformationen [6,7].

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

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2021 wieder. Für Ivacaftor im Rahmen der Kombinationstherapie wird eine Packung mit 28 Filmtabletten zugrunde gelegt. Es ist eine geringfügig wirtschaftlichere Packung mit 56 Filmtabletten verfügbar. Für Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der pU korrekterweise die Packung mit 56 Filmtabletten zugrunde.

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

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist plausibel.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Die Jahrestherapiekosten für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor betragen 259 172,16 €. Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen ausschließlich die Arzneimittelkosten und sind in der Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie Ivacaftor betragen 201 955,67 €. Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen ausschließlich die Arzneimittelkosten und sind plausibel.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass neu eingestellte Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor eingestellt werden. Außerdem werden Patientinnen und Patienten von Ivacaftor umgestellt werden, wobei stabil auf Ivacaftor eingestellte Patientinnen und Patienten nicht vorrangig umgestellt werden. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation [6] ergeben sowie zu Therapieabbrüchen.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die eine F508del-Mutation und eine Gating-Mutation (inklusive R117H-Mutation) im CFTR-Gen aufweisen.

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

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – 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 auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) aufweisen	Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 8: 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/Tezacaftor/Elexacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) aufweisen	133	Die vom pU errechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar.
a. Angabe des pU CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

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

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) aufweisen	259 172,16	0	0	259 172,16	Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor pro Patientin bzw. Patient sind in der Größenordnung plausibel, auch wenn der pU nicht die geringfügig wirtschaftlichere Packung von Ivacaftor zugrunde legt.
Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) aufweisen	201 955,67	0	0	201 955,67	Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivacaftor sind plausibel.

a. Angaben des pU  
CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

*„Die folgenden Angaben aus der Fachinformation für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gelten für alle die drei Anwendungsgebiete C, D und E.*

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

##### 4.1 Anwendungsgebiete

*Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).*

##### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

*Kaftrio darf nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, muss das Vorliegen von mindestens einer F508del-Mutation mithilfe einer Genotypisierungsmethode bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1).*

##### *Dosierung*

*Die empfohlene Dosis sind zwei Tabletten (mit jeweils 75 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor) morgens und eine Tablette Ivacaftor 150 mg abends, die im Abstand von etwa 12 Stunden eingenommen werden (siehe Art der Anwendung).*

##### *Versäumte Dosis*

*Wenn seit der letzten versäumten Morgen- oder Abenddosis höchstens 6 Stunden vergangen sind, soll der Patient die versäumte Dosis baldmöglichst einnehmen und die Einnahme nach dem ursprünglichen Behandlungsplan fortsetzen.*

*Wenn mehr als 6 Stunden vergangen sind seit:*

- der versäumten Morgendosis, soll der Patient die versäumte Dosis so bald wie möglich einnehmen und die Abenddosis nicht einnehmen. Die nächste geplante Morgendosis soll zur üblichen Zeit eingenommen werden.*
- der versäumten Abenddosis, soll der Patient die versäumte Dosis nicht einnehmen. Die nächste geplante Morgendosis soll zur üblichen Zeit eingenommen werden.*

*Die Morgen- und die Abenddosis dürfen nicht gleichzeitig eingenommen werden.*

*Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren*

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin, Verapamil) oder starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Dosis entsprechend den Angaben in Tabelle 1 zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

<b>Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren</b>				
<b>Mäßige CYP3A-Inhibitoren</b>				
	<b>Tag 1</b>	<b>Tag 2</b>	<b>Tag 3</b>	<b>Tag 4*</b>
<b>Morgendosis</b>	Zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten	Eine IVA-Tablette	Zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten	Eine IVA-Tablette
<b>Abenddos<sup>^</sup></b>	Keine Dosis			
* Fortsetzung der Einnahme von zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten und einer IVA-Tablette an alternierenden Tagen.				
<sup>^</sup> Die Abenddosis mit der IVA-Tablette soll nicht eingenommen werden.				
<b>Starke CYP3A-Inhibitoren</b>				
	<b>Tag 1</b>	<b>Tag 2</b>	<b>Tag 3</b>	<b>Tag 4<sup>#</sup></b>
<b>Morgendosis</b>	Zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten	Keine Dosis	Keine Dosis	Zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten
<b>Abenddos<sup>^</sup></b>	Keine Dosis			
<sup>#</sup> Fortsetzung der Einnahme von zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten zweimal wöchentlich im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen.				
<sup>^</sup> Die Abenddosis mit der IVA-Tablette soll nicht eingenommen werden.				

*Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).  
*Eingeschränkte Leberfunktion*

Die Behandlung wird bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) nicht empfohlen. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von Kafrio nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. In solchen Fällen ist das Arzneimittel mit Vorsicht in einer niedrigeren Dosis anzuwenden (siehe Tabelle 2).

Es wurden keine Studien an Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) durchgeführt, aber es ist eine höhere Exposition als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion zu erwarten. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollen nicht mit Kafrio behandelt werden.



Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Tabelle 2) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

	<b>Leicht eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse A)</b>	<b>Mäßig eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse B)*</b>	<b>Stark eingeschränkt (Child-Pugh- Klasse C)</b>
<b>Morgens</b>	Keine Dosisanpassung (zwei IVA/TEZ/ELX- Tabletten)	Anwendung nicht empfohlen* Im Anwendungsfall: abwechseln zwischen zwei IVA/TEZ/ELX-Tabletten und einer IVA/TEZ/ELX- Tablette an alternierenden Tagen	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.
<b>Abends</b>	Keine Dosisanpassung (eine IVA-Tablette)	Keine IVA-Tablette	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden
* Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Anwendung von IVA/TEZ/ELX nur dann in Erwägung gezogen werden, wenn ein eindeutiger medizinischer Bedarf vorliegt und erwartet wird, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt.			

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kaftrio in Kombination mit Ivacaftor bei Kindern im Alter unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerdrückt oder zerbrochen werden, weil derzeit keine klinischen Daten vorliegen, die für andere Anwendungsarten sprechen. Das Zerkauen oder Zerdrücken der Tablette wird nicht empfohlen.

Die Kaftrio-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen. Beispiele für fetthaltige Mahlzeiten oder Zwischenmahlzeiten sind mit Butter oder Öl

*zubereitete Speisen oder solche, die Eier, Käse, Nüsse, Vollmilch oder Fleisch enthalten (siehe Abschnitt 5.2).*

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

*Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.“*

## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Vertex Pharmaceuticals. A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes) [online]. 2020 [Zugriff: 18.06.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058353>.
4. Vertex Pharmaceuticals. Clinical Study Report. Study VX18-445-104. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). 21.08.2020. Version 1.0. 2020.
5. Euctr. 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 Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes) [online]. 2020 [Zugriff: 13.04.2021]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002835-76/DE>.
6. Vertex Pharmaceuticals. Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 16.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Vertex Pharmaceuticals. Kalydeco 75\_150 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 16.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis [online]. 2009 [Zugriff: 09.07.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf).
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
10. Mukoviszidose e. V. Mukoviszidose Registeranfrage Vertex Report - STAT-UP. 2020.

11. Bmg. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln\_KF20Bund\_Juli 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2020Bund\\_Juli\\_2020.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf).
12. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011\_Bevölkerungsstand zum 30.09.2020 [online]. 2021 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
13. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019. 2020.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / Ivacaftor – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 19.08.2021]. 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).
15. Mukoviszidose - Bundesverband Cystische Fibrose. Was ist Mukoviszidose / Cystische Fibrose? [online]. [Zugriff: 02.07.2021]. URL: <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation) – Addendum zu den Aufträgen G20-18, G20-20, A20-77, A20-83 [online]. 2021 [Zugriff: 19.08.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g21-03\\_ivacaftor\\_addendum-zu-den-auftraegen-g20-18-g20-20-a20-77-a20-83\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g21-03_ivacaftor_addendum-zu-den-auftraegen-g20-18-g20-20-a20-77-a20-83_v1-0.pdf).
17. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017 [online]. 2018. URL: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband\\_2017.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2017.pdf).
18. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019.
19. 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>.
20. 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).

**Anhang A Studie VX18-445-104 (ergänzend dargestellt)**

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor vs. Ivacaftor

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
VX18-445-104	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ heterozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen und</li> <li>▪ entweder einer Gating- (inklusive der R117H-Mutation) oder einer RF-Mutation auf dem 2. Allel und</li> <li>▪ FEV<sub>1</sub> ≥ 40 % und ≤ 90 % des Normwertes für Alter, Geschlecht und Größe zum Studienbeginn</li> </ul>	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor <sup>b</sup> (N = 133) Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor <sup>b</sup> (N = 126) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation <sup>c</sup> : Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor <sup>b</sup> (n = 50) Ivacaftor <sup>b</sup> (n = 45)	Screening: 28 Tage Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Einleitungsphase: 28 Tage</li> <li>▪ randomisierte Behandlung<sup>d</sup>: 8 Wochen</li> </ul> Beobachtung <sup>e</sup> : 28 Tage nach Abschluss der Behandlung	93 Zentren in: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 08/2019–06/2020	primär: absolute Änderung des FEV <sub>1</sub> % über 8 Wochen gegenüber Studienbeginn 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 aus dem Dossier Modul 4 C.</p> <p>b. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer Basismedikation</p> <p>c. Patientinnen und Patienten, die F508del heterozygot sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive der R117H-Mutation) haben.</p> <p>d. Bei der Visite zu Woche 8 hatten Patientinnen und Patienten die Möglichkeit in eine offene Extensionsstudie zu wechseln.</p> <p>e. Für Studienteilnehmer, die nach Abschluss der 8-wöchigen Behandlung innerhalb von 28 Tagen in die offene Extensionsstudie eingeschlossen wurden, war die Teilnahme an der Nachbeobachtung nicht erforderlich.</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RF: Restfunktion; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:  
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor vs. Ivacaftor

Studie	Intervention	Vergleich
VX18-445-104	Einleitungsphase mit Ivacaftor Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 2-mal 75 mg/50 mg/100 mg, oral täglich (morgens) <sup>a</sup> + Ivacaftor 150 mg täglich (abends) <sup>a</sup>	Ivacaftor 150 mg 2-mal täglich (morgens und abends) <sup>a</sup>
<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<sup>b</sup></li> <li>▪ Prednison oder Prednisolon ≤ 10 mg/Tag dauerhaft oder ≤ 60 mg/Tag für bis zu 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 und -Inhibitoren (außer Ciprofloxazin)</li> <li>▪ andere CFTR-Modulatoren (außer Studienmedikation)</li> </ul>		
<p>a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer Basismedikation (siehe erlaubte Vor- und Begleitbehandlung in dieser Tabelle)</p> <p>b. Gemäß Studienprotokoll sollte die Vortherapie stabil weitergeführt werden. Aus Modul 4 C geht jedoch hervor, dass in der Studie vereinzelt Anpassungen der Begleittherapie stattgefunden haben.</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; CYP: Cytochrome P450; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor vs. Ivacaftor (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	IVA/TEZ/ELX + IVA <sup>a</sup> N <sup>b</sup> = 50	IVA <sup>a</sup> N <sup>b</sup> = 45
<b>VX18-445-104</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	34 (14)	31 (11)
Geschlecht [w / m], %	44 / 56	38 / 62
Abstammung, n (%)		
weiß	48 (96)	41 (91)
andere	1 (2)	4 (9)
unbekannt	1 (2)	0 (0)
Region, n (%)		
Nordamerika	19 (38)	20 (44)
Europa und Australien	31 (62)	25 (56)
FEV <sub>1</sub> [% vom standardisierten Normalwert], MW (SD)	66,0 (14,8)	68,1 (16,6)
FEV <sub>1</sub> [% vom standardisierten Normalwert], n (%)		
< 40	1 (2)	0 (0)
≥ 40 bis < 70	27 (54)	25 (56)
≥ 70 bis ≤ 90	22 (44)	18 (40)
> 90	0 (0)	2 (4)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], MW (SD)	23,7 (3,8)	22,9 (3,4)
Mutationen auf dem 2. Allel, n (%)		
F508del/G551D	26 (21)	35 (27)
F508del/R117H	8 (6)	8 (6)
F508del/S1251N	4 (3)	1 (1)
F508del/G1244E	1 (1)	2 (2)
F508del/G178R	1 (1)	1 (1)
F508del/S1255P	0 (0)	2 (2)
F508del/S549N	2 (2)	0 (0)
F508del/S549R	1 (1)	1 (1)
F508del/G1349D	1 (1)	0 (0)
F508del/G551S	1 (1)	0 (0)
Behandlung vor Randomisierung <sup>c</sup> , n (%)		
Inhalation von Antibiotika	15 (30)	18 (40)
Inhalation von Bronchodilatoren	41 (82)	38 (84)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	20 (40)	24 (53)
Inhalation von Kortikosteroiden	k. A.	k. A.
Dornase alfa	k. A.	k. A.
Infektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn, n (%)	25 (50)	26 (58)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor vs. Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

<b>Studie</b>	<b>IVA/TEZ/ELX + IVA<sup>a</sup></b>	<b>IVA<sup>a</sup></b>
<b>Charakteristikum</b>	<b>IVA<sup>a</sup></b>	<b>IVA<sup>a</sup></b>
<b>Kategorie</b>	<b>N<sup>b</sup> = 50</b>	<b>N<sup>b</sup> = 45</b>
a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer Basismedikation.		
b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten.		
c. Medikation, die bis zu 56 Tage vor der 1. Studienmedikation eingenommen wurde		
BMI: Body-Mass-Index; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; ELX: 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 randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TEZ: Tezacaftor; w: weiblich		



Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen; dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor vs. Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA <sup>a</sup>		IVA <sup>a</sup>		IVA/TEZ/ELX + IVA vs. IVA RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>VX18-445-104</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	50	0 (0)	45	0 (0)	n. b.
<b>Morbidität</b>					
pulmonale Exazerbationen	keine verwertbaren Daten <sup>b</sup>				
schwerwiegende pulmonale Exazerbationen <sup>c</sup>	50	2 (4,0)	45	4 (8,9)	0,45 [0,09; 2,34]; 0,343 <sup>d</sup>
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik; Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene - gepoolt) Verbesserung $\geq$ 15 Punkte <sup>e</sup>					
Atmungssystem	50	14 (28,0)	45	6 (13,3)	2,10 [0,88; 5,00]; 0,094 <sup>f</sup>
gastrointestinale Symptome	50	6 (12,0)	45	1 (2,2)	5,40 [0,68; 43,15]; 0,112 <sup>f</sup>
Gewichtsprobleme <sup>g</sup>	46	2 (4,3)	42	7 (16,7)	0,26 [0,06; 1,19]; 0,082 <sup>f</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
CFQ-R (Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt) Verbesserung $\geq$ 15 Punkte <sup>e</sup>					
körperliches Wohlbefinden	50	8 (16,0)	45	3 (6,7)	2,40 [0,68; 8,50]; 0,175 <sup>f</sup>
Gefühlslage	50	5 (10,0)	45	1 (2,2)	4,50 [0,55; 37,08]; 0,162 <sup>f</sup>
Vitalität <sup>f</sup>	46	5 (10,9)	42	6 (14,3)	0,76 [0,25; 2,31]; 0,630 <sup>f</sup>
soziale Einschränkungen	50	4 (8,0)	45	3 (6,7)	1,20 [0,28; 5,07]; 0,804 <sup>f</sup>
Rollenfunktion <sup>g</sup>	46	3 (6,5)	42	5 (11,9)	0,55 [0,14; 2,15]; 0,389 <sup>f</sup>
Körperbild	50	3 (6,0)	45	10 (22,2)	0,27 [0,08; 0,92]; 0,036 <sup>f</sup>
Essstörungen	50	1 (2,0)	45	5 (11,1)	0,18 [0,02; 1,48]; 0,111 <sup>f</sup>
Therapiebelastung	50	9 (18,0)	45	1 (2,2)	8,10 [1,07; 61,45]; 0,043 <sup>f</sup>
subjektive Gesundheitseinschätzung <sup>g</sup>	46	11 (23,9)	42	5 (11,9)	2,01 [0,76; 5,30]; 0,159 <sup>f</sup>
<b>Nebenwirkungen<sup>h</sup></b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	50	35 (70,0)	45	26 (57,8)	–
SUEs	50	3 (6,0)	45	1 (2,2)	2,70 [0,29; 25,04]; 0,382 <sup>d</sup>
Abbruch wegen UEs	50	0 (0)	45	1 (2,2)	0,30 [0,01; 7,20]; 0,358 <sup>i</sup>

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen; dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor vs. Ivacaftor (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA <sup>a</sup>		IVA <sup>a</sup>		IVA/TEZ/ELX + IVA vs. IVA RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer Basismedikation.  b. keine geeignete Operationalisierung verfügbar  c. erhoben als „Infektioese 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 hier hilfsweise als Morbiditätsendpunkt dargestellt wird  d. aus Vierfeldertafel  e. Der pU legt gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts [9] für den CFQ-R post hoc durchgeführte Analysen zu 15 % der Skalenspannweite vor. Für den CFQ-R mit einer Skalenspannweite von 0 bis 100 [19] entsprechen die 15 % genau 15 Punkten; Verbesserung ist definiert als eine Zunahme des CFQ-R Scores um mindestens 15 Punkte zu Woche 8 im Vergleich zum Ausgangswert  f. Log-Binomial-Modell mit Behandlungsgruppe als Variable  g. Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder (12 bis 13 Jahre) nicht vorgesehen  h. ohne PT „Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“  i. eigene Berechnung, RR [95 %-KI] asymptotisch, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [20])</p> <p>CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; ELX: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall;  n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;  RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse für die Endpunkte FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor vs. Ivacaftor

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA <sup>a</sup>			IVA <sup>a</sup>			IVA/TEZ/ELX + IVA vs. IVA MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) <sup>c</sup>	N <sup>b</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) <sup>c</sup>	
<b>VX18-445-104</b>							
<b>Morbidität</b>							
FEV <sub>1</sub> <sup>d</sup> (absolute Veränderung)	42	66,02 (14,77)	5,57 (0,80)	42	68,11 (16,64)	-0,18 (0,81)	5,75 [3,48; 8,02]; < 0,001
BMI ([kg/m <sup>2</sup> ] absolute Veränderung)	40	23,71 (3,76)	0,38 (0,09)	39	22,91 (3,39)	0,21 (0,09)	0,16 [-0,10; 0,42]; 0,214
BMI (altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung <sup>e</sup> )	6	-0,08 (1,01)	0,13 (0,10)	9	-0,13 (0,81)	0,08 (0,08)	0,05 [-0,24; 0,33]; 0,730
<p>a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer Basismedikation.  b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.  c. MMRM, adjustiert für Baseline FEV<sub>1</sub>%, Baseline Schweißchlorid, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar  d. positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.  e. nur für Patientinnen und Patienten ≤ 20 Jahre.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; ELX: 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; SE: Standardfehler; TEZ: Tezacaftor</p>							

## Anhang B Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
( ivacaftor OR VX-770 OR VX770 ) AND ( tezacaftor OR VX-661 OR VX661 ) AND ( elexacaftor OR VX-445 OR VX445 )

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(ivacaftor* OR VX-770 OR VX770 OR (VX 770)) AND (tezacaftor* OR VX-661 OR VX661 OR (VX 661)) AND (elexacaftor* OR VX-445 OR VX445 OR (VX 445))

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://origin-apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
elexacaftor OR VX-445 OR VX445 OR VX 445

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

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (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, Thomas 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?