

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)

Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 19.05.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	36
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	43
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Anwendungsgebiet C	14
Tabelle 1-8: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Anwendungsgebiet D	17
Tabelle 1-9: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Anwendungsgebiet E	20
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	41
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	42
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	43
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	44

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Wirkprinzipien der Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX bei verschiedenen Mutationskombinationen: A) bei F508del/MF, B) bei F508del/„andere/unbekannte Mutation“	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CF	zystische Fibrose (<i>Cystic Fibrosis</i>)
CFFPR	<i>Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry</i>
CFTR	<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>
ELX	Elexacaftor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQR	<i>inter quartile range</i> , Interquartilbereich
IVA	Ivacaftor
KI	Konfidenzintervall
LUM	Lumacaftor
MCID	<i>minimum clinically important difference</i>
MF	Minimalfunktion (<i>minimal function</i>)
RF	Restfunktion (<i>residual function</i>)
TEZ	Tezacaftor
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH
Anschrift:	Sonnenstr. 19 / Zugang 2, 2. Stock 80331 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
Anschrift:	Fitzwilliam House 28-32 Pembroke Street Upper Dublin 2 D02 EK84 Ireland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – in Kombination mit Ivacaftor (Kalydeco®)
Handelsname:	Kaftrio®
ATC-Code:	R07AX32
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	46027
Pharmazentralnummer (PZN)	16387662
ICD-10-GM-Code	E84.0, E84.1, E84.80, E84.87, E84.88, E84.9
Alpha-ID	I2487, I2488, I18531, I32495, I129376

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine <i>Gating</i> -Mutation (inkl. der R117H-Mutation) tragen	26.04.2021	C
Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions-Mutation tragen	26.04.2021	D
Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktions-, keine <i>Gating</i> - und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist („andere Mutationen“)	26.04.2021	E
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen	21.08.2020
Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (hF508del)	21.08.2020

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	F508del/Gating (inkl. R117H)	Ivacaftor
D	F508del/RF	Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor)
E	F508del/andere (inkl. unbekannt)	<i>Best Supportive Care</i>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat zum 27.02.2020 stattgefunden (Beratungsanforderung 2019-B-257). Darin wurde unter anderem die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von IVA/TEZ/ELX (plus IVA) entsprechend der vom G-BA festgelegten Kriterien für die jeweiligen Anwendungsgebiete bestimmt, wie nachfolgend beschrieben wird.

Die Bedingungen zur Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates der EU werden erfüllt. Hierdurch ist Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als Medikament zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Vertex hat dennoch bereits bei der Ersteinreichung des Dossiers zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in den Anwendungsgebieten A und B in Abstimmung mit dem G-BA einer Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a, Absatz 1, Satz 3, Nummer 2 und 3 SGB V zugestimmt (G-BA Beschlüsse zu den Vorgangsnummern 2020-09-01-D-584 und 2020-01-D-585).

Anwendungsgebiet C (F508del/Gating (inkl. R117H)):

Für das Anwendungsgebiet C „Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die die auf einem Allel die F508del-Mutation tragen und auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens eine Gating-Mutation aufweisen“ hat der G-BA Ivacaftor als zVT bestimmt. Ivacaftor wird für das AWG C als zVT herangezogen. Auch für Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter, die die auf einem Allel die F508del-Mutation tragen und auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens eine R117H-Mutation aufweisen hat der G-BA Ivacaftor als zVT bestimmt. Ivacaftor wird für das AWG C als zVT herangezogen. Wie bereits zuvor im Abschnitt Tabelle 1-2 ausgeführt, wird die R117H-Mutation hier gemeinsam mit den Gating-Mutationen im Anwendungsgebiet C zusammengefasst. Vertex Pharmaceuticals folgt damit der vom G-BA bestimmten zVT für dieses Patientenkollektiv.

Lediglich für die sehr kleine Patientengruppe mit R117H-Mutation auf dem zweiten Allel, die zwischen 12 und < 18 Jahre alt sind, ist IVA als zVT nicht explizit vom G-BA festgelegt worden, da zum Beratungszeitpunkt die Zulassung für IVA für Patienten unter 18 Jahren noch nicht bestand. Seit der o.g. G-BA-Beratung hat IVA die Indikationserweiterung für Patienten ab 6 Monaten mit einer R117H-Mutation erhalten. Auch für diese Patienten wird IVA als zVT herangezogen, was u.a. aus dem positiven Ergebnis der mittlerweile abgeschlossenen Nutzenbewertung für IVA in dieser Patientengruppe folgt (nicht quantifizierbarer Zusatznutzen durch den G-BA attestiert). IVA ist das einzige für diese Patienten-Teilpopulation zugelassene und kausal wirkende Arzneimittel. Auch wurde ihm vom G-BA ein Zusatznutzen attestiert.

Die zVT IVA wird – ebenso wie das zu bewertende Kombinations-Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) - zusätzlich zu einer bestverfügbaren individualisierten symptomatischen Therapie (*best supportive care*, BSC) angewandt und auch so in die Darstellung des Zusatznutzens einbezogen.

Anwendungsgebiet D (F508del/RF):

Für das vorliegende Anwendungsgebiet D „Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die die auf einem Allel die F508del-Mutation tragen und auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens eine Restfunktions-Mutation (*residual function mutation*, RF-Mutation) aufweisen“ hat der G-BA Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) als zVT bestimmt. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) wird für das Anwendungsgebiet D als zVT herangezogen. Vertex folgt damit der vom G-BA bestimmten zVT.

Anwendungsgebiet E (F508del und andere/unbekannte Mutation):

Für das vorliegende Anwendungsgebiet E „Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die auf einem Allel die F508del-Mutation tragen (also heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind) und auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens eine Mutation aufweisen, die nicht den RF-, MF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist“ hat der G-BA *Best Supportive*

Care (BSC) als zVT bestimmt. BSC wird für das AWG E als zVT herangezogen. Vertex Pharmaceuticals folgt damit der vom G-BA bestimmten zVT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Anwendungsgebiet C

Endpunkt	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX vs. Ivacaftor
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 8 Wochen	adj. mittl. Änd.: 5,75 [3,48; 8,02], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 8	RR: 7,20 [0,94; 55,34], p=0,058	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 8	Hedges' g: 0,28 [-0,17; 0,73], p=0,216	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 8	Hedges' g: 0,17 [-0,90; 1,25], p=0,732	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen	Hedges' g: -1,57 [-2,05; -1,08], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 8 Wochen	adj. Mittl. Änd.: 8,86 [3,77; 13,96], p<0,001	-
Absolute Veränderung	FEV ₁ % < 70% adj. Mittl. Änd.: 12,36 [6,01; 18,71], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
	FEV ₁ % ≥ 70% adj. Mittl. Änd.: 5,94 [-2,27; 14,15], p=0,151	Zusatznutzen nicht belegt
Responderanalyse (Cutoff: ≥ 4 Punkte)	RR: 1,62 [1,12; 2,34], p=0,011	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Responderanalyse (Cutoff: ≥ 15 Punkte)	RR: 2,10 [0,88; 5,00], p=0,094	Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen		
Körperliches Wohlbefinden	Hedges' g: 0,49 [0,08; 0,91], p=0,020	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Hedges' g: 0,06 [-0,36; 0,48], p=0,774	Zusatznutzen nicht belegt
Vitalität	Hedges' g: 0,09 [-0,33; 0,51], p=0,667	Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlslage	Hedges' g: 0,25 [-0,16; 0,66], p=0,233	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Soziale Einschränkungen		Hedges' g: 0,21 [-0,20; 0,62], p=0,312	Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild		Hedges' g: -0,23 [-0,63; 0,18], p=0,274	Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen		Hedges' g: -0,12 [-0,53; 0,28], p=0,546	Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung		Hedges' g: 0,22 [-0,19; 0,63], p=0,292	Zusatznutzen nicht belegt
Subjektive Gesundheitseinschätzung		Hedges' g: 0,41 [-0,01; 0,84], p=0,057	Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme		Hedges' g: -0,21 [-0,64; 0,21], p=0,319	Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: 0,26 [-0,14; 0,67], p=0,202	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität bis Woche 8		keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8	Alter < 18 Jahre Alter ≥ 18 Jahre	RR: 1,05 [0,80; 1,38], p=0,728 RR: 0,45 [0,17; 1,18], p=0,104 RR: 1,19 [0,89; 1,59], p=0,242	Zusatznutzen nicht belegt - -
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 nach SOC und PT			
SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		RR: 1,05 [0,54; 2,03], p=0,884	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Cough		RR: 0,23 [0,05; 1,005], p=0,051	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Gastrointestinal disorders		RR: 2,03 [0,67; 6,12], p=0,212	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Infections and infestations		RR: 0,57 [0,24; 1,35], p=0,203	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Infective pulmonary exacerbations of cystic fibrosis		RR: 0,23 [0,05; 1,005], p=0,051	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Investigations		RR: 1,35 [0,41; 4,48], p=0,624	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders		RR: 5,40 [0,68; 43,15], p=0,112	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Nervous system disorders		RR: 0,68 [0,25; 1,80], p=0,431	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Headache		RR: 0,56 [0,20; 1,60], p=0,279	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders		RR: 0,90 [0,28; 2,91], p=0,860	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: General disorders and administration site conditions		RR: 0,13 [0,02; 1,01], p=0,051	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 8		RR: 2,70 [0,29; 25,04], p=0,382	Zusatznutzen nicht belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8	RR: 0,72 [0,21; 2,52], p=0,607	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten	NA	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: erhöhte Transaminasenwerte	NA	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Hautausschlag	RR: 3,60 [0,42; 31,03], p=0,244	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: infektiöse pulmonale Exazerbation	RR: 0,23 [0,05; 1,005], p=0,051	Zusatznutzen nicht belegt
Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, FEV1% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, BMI = Body Mass Index, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term, NA = nicht berechenbar		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht über Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Anwendungsgebiet D

Endpunkt	Effektschätzer Adjustierte mittlere Änderung oder Hedges' g oder RR oder HR [95% KI], p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX vs. Tezacaftor/Ivacaftor
Morbidität: absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) über 8 Wochen	adj. mittl. Änd.: 1,96 [0,49; 3,43], p=0,009	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Morbidität: Responderanalyse der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %) zu Woche 8	RR: 3,95 [0,45; 34,60], p=0,215	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Veränderung des BMI zu Woche 8	Hedges' g: 0,19 [-0,15; 0,53], p=0,263 Hedges' g: 0,49 [0,02; 0,97], p=0,041 Hedges' g: -0,12 [-0,61; 0,36], p=0,615 Hedges' g: -0,39 [-0,88; 0,10], p=0,118 Hedges' g: 0,81 [0,33; 1,30], p=0,001 FEV ₁ % < 70% FEV ₁ % ≥ 70% männlich weiblich	Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: Veränderung des BMI z-Score zu Woche 8	Hedges' g: -1,02 [-2,55; 0,51], p=0,162	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität: absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen	Hedges' g: -2,22 [-2,63; -1,81], p<0,001 Hedges' g: -1,00 [-1,85; -0,15], p=0,023 Hedges' g: -2,60 [-3,08; -2,12], p<0,001 SwCl < 30 mmol/l SwCl ≥ 30 mmol/l	- Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität: Veränderung der Punktzahl in der Domäne ‚Atmungssystem‘ des CFQ-R über 8 Wochen Absolute Veränderung	adj. Mittl. Änd.: 8,53 [3,97; 13,10], p<0,001	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Responderanalyse (Cutoff: ≥ 4 Punkte)	RR: 1,60 [1,13; 2,26], p=0,008	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Responderanalyse (Cutoff: ≥ 15 Punkte)	RR: 2,67 [1,38; 5,15], p=0,003	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lebensqualität/Morbidität: Veränderung der Punktzahl in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R über 8 Wochen Körperliches Wohlbefinden		Hedges' g: 0,29 [-0,02; 0,60], p=0,063	Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion		Hedges' g: 0,00 [-0,32; 0,31], p=0,977	Zusatznutzen nicht belegt
Vitalität	männlich weiblich	Hedges' g: 0,46 [0,15; 0,78], p=0,004 Hedges' g: 0,05 [-0,43; 0,52], p=0,846 Hedges' g: 0,68 [0,25; 1,12], p=0,002	- Zusatznutzen nicht belegt Hinweis auf geringen Zusatznutzen
Gefühlslage		Hedges' g: 0,12 [-0,19; 0,43], p=0,455	Zusatznutzen nicht belegt
Soziale Einschränkungen		Hedges' g: 0,17 [-0,14; 0,48], p=0,291	Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	< 18 Jahre ≥ 18 Jahre	Hedges' g: 0,11 [-0,19; 0,42], p=0,465 Hedges' g: 0,80 [-0,69; 2,30], p=0,251 Hedges' g: 0,05 [-0,27; 0,36], p=0,779	Zusatznutzen nicht belegt - -
Essstörungen		Hedges' g: 0,40 [0,08; 0,71], p=0,013	Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung	FEV ₁ % < 70% FEV ₁ % ≥ 70% < 18 Jahre ≥ 18 Jahre	Hedges' g: 0,13 [-0,18; 0,43], p=0,425 Hedges' g: -0,19 [-0,63; 0,24], p=0,376 Hedges' g: 0,52 [0,07; 0,97], p=0,024 Hedges' g: 1,93 [0,18; 3,67], p=0,035 Hedges' g: 0,03 [-0,29; 0,35], p=0,869	Zusatznutzen nicht belegt - - - -
Subjektive Gesundheitseinschätzung		Hedges' g: 0,48 [0,16; 0,80], p=0,003	Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme		Hedges' g: 0,15 [-0,17; 0,46], p=0,360	Zusatznutzen nicht belegt
Gastrointestinale Symptome		Hedges' g: -0,16 [-0,47; 0,15], p=0,304	Zusatznutzen nicht belegt
Mortalität bis Woche 8		keine Ereignisse	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8		RR: 0,99 [0,79; 1,24], p=0,915	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8 nach SOC und PT SOC: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		RR: 1,15 [0,67; 2,00], p=0,613	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Cough		RR: 0,10 [0,01; 0,75], p=0,026	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SOC: Gastrointestinal disorders	RR: 1,05 [0,56; 1,99], p=0,872	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Infections and infestations	RR: 0,68 [0,36; 1,28], p=0,227	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Investigations	RR: 2,96 [0,83; 10,55], p=0,094	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Nervous system disorders	RR: 0,43 [0,19; 0,99], p=0,049	Zusatznutzen nicht belegt
PT: Headache	RR: 0,54 [0,21; 1,39], p=0,200	Zusatznutzen nicht belegt
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	RR: 0,74 [0,27; 2,04], p=0,562	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von Grad 3 oder 4 bis Woche 8	RR: 0,66 [0,11; 3,84], p=0,642	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bis Woche 8	RR: 0,16 [0,02; 1,34], p=0,091	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen bis Woche 8, die zum Therapieabbruch geführt hatten	NA	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: erhöhte Transaminasenwerte	RR: 5,93 [0,73; 48,14], p=0,096	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: Hautausschlag	RR: 0,11 [0,01; 2,01], p=0,136	Zusatznutzen nicht belegt
Sicherheit/Verträglichkeit: Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bis Woche 8: infektiöse pulmonale Exazerbation	RR: 0,20 [0,02; 1,65], p=0,135	Zusatznutzen nicht belegt
Abkürzungen: RR = relatives Risiko, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, FEV1% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, BMI = Body Mass Index, SwCl = Schweißchlorid-Konzentration, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term, NA = nicht berechenbar		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Anwendungsgebiet E

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Jugendliche und Erwachsene mit CF ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den RF-, MF oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist („andere/unbekannte Mutation“).	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	F508del/Gating (inkl. R117H)	ja
D	F508del/RF	ja
E	F508del/andere (inkl. unbekannt)	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Anwendungsgebiet C: Patienten mit zystischer Fibrose \geq 12 Jahre, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie eine Gating-Mutation (inkl. der R117H-Mutation) auf dem zweiten Allel aufweisen

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus Tabelle 1-7 für die patientenrelevanten Endpunkte erläutert, die einen Zusatznutzen belegen.

Es sei zu Beginn dieser Erläuterungen und Einschätzungen noch einmal darauf hingewiesen, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist und daher mit der Zulassung der Zusatznutzen bereits festgestellt wurde. Vertex hat dennoch bereits bei der Ersteinreichung des Dossiers zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in den Anwendungsgebieten A und B in Abstimmung mit dem G-BA einer Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a, Absatz 1, Satz 3, Nummer 2 und 3 SGB V zugestimmt.

Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des FEV₁% über 8 Wochen. Außerdem wurde anhand einer Responderanalyse mit dem Schwellenwert von 10 Prozentpunkten Verbesserung untersucht, inwieweit die erzielten mittleren Verbesserungen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch als medizinisch relevant einzustufen sind.

Die Differenz der mittleren absoluten Veränderung (über 8 Wochen versus Baseline) unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor bezüglich FEV₁% liegt bei 5,75 Prozentpunkten und ist statistisch signifikant. Diese Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV₁) im Vergleich zu Ivacaftor ist vom Patienten unmittelbar wahrnehmbar. Es führt zu Verbesserungen in der Belastbarkeit und in der Bewältigung seines Alltags. Dieser Effekt wird auch durch eine Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität bestätigt (siehe weitere Ausführungen zur Verbesserung der Lebensqualität in diesem Abschnitt).

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für keinen der fünf geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

Dieses Ergebnis für die absolute Verbesserung des FEV₁% wird als gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens eingestuft und begründet damit einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die Responderraten für die absoluten Veränderungen des FEV₁% für den Schwellenwert von 10 % zeigen einen deutlich ausgeprägten Effekt (relatives Risiko von 7,2) bezüglich einer Überlegenheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) versus der zVT Ivacaftor. Trotz des deutlichen Effekts wird wegen des relativ kleinen Stichprobenumfangs keine Signifikanz erreicht. Deshalb lässt sich aus diesem Ergebnis kein zusätzlicher Hinweis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

für einen Zusatznutzen ableiten. Jedoch stützt es das für die absolute Veränderung des FEV₁% erreichte Ergebnis.

Hinsichtlich der Responderanalyse lag kein Beleg für eine Effektmodifikation vor.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV₁%)** eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **beträchtlichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen. Die mittleren absoluten Veränderungen (Veränderung über 8 Wochen versus Baseline) unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor liegen bei ca. -20 mmol/l und sind statistisch signifikant. Die Schweißchlorid-Konzentration sinkt im Mittel unter Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) deutlich unter den diagnostischen Grenzwert für CF von 60 mmol/l. Hedges' g für diesen Effekt beträgt im Mittel -1,57 und ist ebenfalls statistisch signifikant und belegt sehr deutlich die klinische Relevanz dieser Senkung der Schweißchlorid-Konzentration. Dieser ausgeprägte Effekt unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der sich folgerichtig in Morbiditätsendpunkten und der Lebensqualität widerspiegelt, belegt das kausale Wirkprinzip des hier zu bewertenden neuen CFTR-Modulators Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für keinen der fünf geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Schweißchlorid-Konzentration** eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **beträchtlichen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R (Version für Patienten) – mittlere Änderung sowie Responderanalyse

Für die Domäne „Atmungssystem“ des validierten Lebensqualitäts-Scores CFQ-R wurde eine sehr deutliche Verbesserung der Lebensqualität unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor über 8 Wochen gezeigt. Es liegt eine mittlere absolute Verbesserung um ca. 8,9 Scorepunkte vor. Angesichts einer zu Baseline deutlich eingeschränkten Lebensqualität hinsichtlich dieses für die Alltagsbewältigung der Patienten äußerst relevanten Atemwegs-Scores liegt damit eine deutliche Verbesserung vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ergibt sich von den fünf geprüften Subgruppenfaktoren ein Beleg auf Effektmodifikation hinsichtlich des FEV₁ % bei Baseline. Die Effekte bezüglich einer Verbesserung der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R unterscheiden sich zwischen den Strata, wobei sich für die bei Baseline bereits schwerer in ihrer Lungenfunktion eingeschränkten Patienten (FEV₁% < 70 %) deutlich größere Verbesserungen zeigen (Zunahme im Mittel um 12,36 Punkte), die in dem Stratum auch statistisch signifikant sind. Im alternativen Stratum werden im Mittel ca. 6 Punkte Verbesserung erreicht, die statistisch nicht signifikant sind. Daher liegt ein Nachweis eines Zusatznutzens nur für die zu Baseline bereits schwerer in ihrer Lungenfunktion eingeschränkten Patienten vor.

Für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ist mit mindestens 4 Punkten Verbesserung eine MCID etabliert und validiert worden. Die Analyse der so definierten Response ergibt ein statistisch signifikantes relatives Risiko von 1,62 für das Erreichen der Response unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor. Hinsichtlich der Response ist definitionsgemäß bei Anwendung der validierten MCID jedes statistisch signifikante Ergebnis auch klinisch relevant. Im vorliegenden Anwendungsgebiet C rechtfertigt dieses Ausmaß des unter für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) häufigeren Response einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich der Morbidität.

Hinsichtlich der untersuchten Subgruppenfaktoren ergaben sich keine Belege auf Effektmodifikation für die Responderanalyse. Dies belegt einen relevanten Zugewinn der Lebensqualität für die gesamte Zielpopulation.

Die nach den neuen Kriterien in den Allgemeinen Methoden 6.0 des IQWiG zusätzlich vorgelegten Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 15 Punkten Verbesserung zeigen ebenfalls einen deutlichen numerischen Vorteil für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht.

In der Gesamtschau liegt mit der anhand von zwei Operationalisierungen gezeigten Verbesserung hinsichtlich der Domäne „Atmungssystem“ (absolute Verbesserung sowie Responderanalyse) eine deutliche Verbesserung der Morbidität vor. In der Gesamtschau rechtfertigt das Ergebnis der Responderanalyse, für die keine Hinweise auf Effektmodifikation aufgetreten sind, einen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation, trotz der dargestellten Unterschiede der absoluten Verbesserungen. Diese gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens rechtfertigt einen **geringen Zusatznutzen**, der auf der Basis einer hochwertigen RCT als Hinweis einzustufen ist.

Lebensqualität: Veränderungen in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R (Version für Patienten)

Für die Dimension „körperliches Wohlbefinden“ liegt eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität für das Gesamtkollektiv vor. Bei Betrachtung von Hedges' g

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

überschreitet die untere 95%-Konfidenzintervallgrenze dieses Effekts jedoch nicht die erforderliche Relevanzschwelle.

Für die zusätzlichen Responderanalysen (mit einem Schwellenwert von 15 Punkten) für alle nicht-respiratorischen Domänen ergibt sich in der Domäne „Körperbild“ ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor. Da die stetige Auswertung in dieser Domäne jedoch kein statistisch signifikantes Resultat zeigt, wird daraus nicht das Vorliegen eines geringeren Nutzens abgeleitet. Weiterhin ergibt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor in der Domäne „Therapiebelastung“. Diese Verbesserung in der Lebensqualität rechtfertigt einen geringen Zusatznutzen.

In der Gesamtschau der nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R wird ein Zusatznutzen als nicht nachgewiesen angesehen.

Mortalität

Es trat in der hier relevanten Teilpopulation der Studie VX18-445-104 (AWG C) kein Todesfall im Studienverlauf auf, so dass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Aus diesem Grund wurden keine Subgruppenanalysen für die Mortalität erforderlich.

Es sei jedoch im Zusammenhang nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV₁% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen (Erläuterung dazu insbesondere im Abschnitt 4.5.4). Aus dem bezüglich der Lungenfunktion gezeigten beträchtlichen Zusatznutzen werden sich nach ausreichender Behandlungszeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch Mortalitätsvorteile in der Zielpopulation der CF-Patienten zeigen.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erwies sich insgesamt als sehr gut verträgliche Therapie, mit einer Gesamthäufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse auf Ivacaftor-Niveau (d.h. Ivacaftor + BSC, wobei jedoch BSC auch Bestandteil der zu bewertenden Tripel-Kombinationstherapie ist). Es traten insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen auf – sowohl für unterschiedliche Schweregrade als auch für Detailbetrachtungen auf der Ebene von SOC oder PT.

Hinsichtlich „infektiöser pulmonaler Exazerbationen“, die als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt sind, ergab sich ein sehr deutlicher Effekt zu einer geringeren Häufigkeit dieser Exazerbationen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor. Das relative Risiko beträgt 0,23. Diese für die Krankheitsprogression relevante und für Patienten unmittelbar wahrnehmbare Reduktion von pulmonalen Exazerbationen ist ein deutlicher Ausweis der zusätzlichen Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor. Da die Fallzahl

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

relativ klein ist und die Studiendauer nur 8 Wochen betrug, erreicht diese Reduktion des Risikos für diese Ereignisse keine statistische Signifikanz, weshalb ein Zusatznutzen daraus nicht abgeleitet werden kann.

Zusammenfassend ist ein **Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)** im Vergleich zu Ivacaftor hinsichtlich der **Sicherheit/Verträglichkeit nicht belegt**.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens für Anwendungsgebiet C:

Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben auf Basis patientenrelevanter Endpunkte **Hinweise für einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich der Morbidität** (FEV₁% und Schweißchlorid) **und für einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich der Morbidität** (Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R) bei Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) versus Ivacaftor (jeweils zuzüglich BSC). Diese Hinweise gelten für die **gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet C**.

Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit liegt ein sehr gutes Profil mit ähnlich häufigen Ereignissen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor vor. Die Häufigkeit infektiöser pulmonaler Exazerbationen der CF wird unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) deutlich reduziert, erreicht aber noch keine statistische Signifikanz. In der Gesamtschau ist ein **Zusatznutzen** von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Ivacaftor hinsichtlich der **Sicherheit/Verträglichkeit nicht belegt**.

Summarisch wird in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis für das Gesamtkollektiv der **Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im gesamten Anwendungsgebiet C** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor als **beträchtlich** eingestuft.

Anwendungsgebiet D: Patienten mit zystischer Fibrose \geq 12 Jahre, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions-Mutation tragen:

Im Folgenden werden die Ergebnisse aus Tabelle 1-8 für die patientenrelevanten Endpunkte erläutert, die einen Zusatznutzen belegen.

Es sei zu Beginn dieser Erläuterungen und Einschätzungen noch einmal darauf hingewiesen, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist und daher mit der Zulassung der Zusatznutzen bereits festgestellt wurde. Vertex hat dennoch bereits bei der Ersteinreichung des Dossiers zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in den Anwendungsgebieten A und B in Abstimmung mit dem G-BA einer Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a, Absatz 1, Satz 3, Nummer 2 und 3 SGB V zugestimmt.

Morbidität: Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%)

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des FEV₁% über 8 Wochen. Außerdem wurde anhand einer Responderanalyse mit dem Schwellenwert von 10 Prozentpunkten Verbesserung untersucht, inwieweit die erzielten mittleren Verbesserungen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch als medizinisch relevant einzustufen sind.

Die Differenz der mittleren absolute Veränderung (über 8 Wochen versus Baseline) unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bezüglich FEV₁% liegt bei ca. 2 Prozentpunkten und ist statistisch signifikant. Eine Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV₁) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist vom Patienten unmittelbar wahrnehmbar. Es führt zu Verbesserungen in der Belastbarkeit und in der Bewältigung seines Alltags. Dieser Effekt wird auch durch eine Verbesserung hinsichtlich der Lebensqualität bestätigt (siehe weitere Ausführungen zur Verbesserung der Lebensqualität in diesem Abschnitt).

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für keinen der fünf geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

Dieses Ergebnis für die absolute Verbesserung des FEV₁% wird als gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens eingestuft und begründet damit einen geringen Zusatznutzen.

Die Responderraten für die absoluten Veränderungen des FEV₁% für den Schwellenwert von 10 % zeigen deutlich ausgeprägten Effekt (relatives Risiko von 3,95) eine Überlegenheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) versus der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Es wird keine Signifikanz erreicht. Deshalb lässt sich aus diesem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ergebnis kein zusätzlicher Hinweis für einen Zusatznutzen ableiten. Jedoch stützt es das für die absolute Veränderung des FEV₁% erreichte Ergebnis.

Hinsichtlich der Responderanalyse lag kein Beleg für eine Effektmodifikation vor.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV₁%)** eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor, die einen **geringen Zusatznutzen** begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Mittlere absolute Veränderung des BMI

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen des BMI bis zu Woche 8. Die Differenz der mittleren absoluten Veränderung (zu Woche 8 versus Baseline) unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bezüglich des BMI zeigt eine Verbesserung unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) an, die nicht statistisch signifikant ist.

Für den BMI liegen zwei Belege auf Effektmodifikation vor: für die Faktoren „Baseline FEV₁%“ und Geschlecht“. Hier treten in den Subgruppen „FEV₁% bei Baseline < 70 %“ und für Frauen jeweils statistisch signifikante Verbesserungen des BMI unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf.

Wegen der bereits im Bereich der CF-Zielwerte für den BMI liegenden Werte bei Baseline (22 für Frauen und 23 für Männer) soll aus diesen Veränderungen in den genannten Subgruppen jedoch kein Zusatznutzen abgeleitet werden. **Bezüglich des BMI ist somit ein Zusatznutzen nicht belegt.**

Morbidität: Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen

Dargestellt wurden die mittleren absoluten Änderungen der Schweißchlorid-Konzentration über 8 Wochen. Die mittleren absoluten Veränderungen (Veränderung über 8 Wochen versus Baseline) unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) liegen bei ca. -25 mmol/l und sind statistisch signifikant. Die Schweißchlorid-Konzentration sinkt im Mittel unter Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) deutlich unter den diagnostischen Grenzwert für CF von 60 mmol/l. Dieser sehr ausgeprägte Effekt unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), der sich folgerichtig in Morbiditätsendpunkten und der Lebensqualität widerspiegelt, belegt das kausale Wirkprinzip des hier zu bewertenden neuen CFTR-Modulators Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für den Faktor „Schweißchlorid während der Run-in Periode“ vor. Hier ergibt sich für die Subgruppe der Patienten mit einem Schweißchloridwert von ≥ 30 mmol/l während der run-in Periode eine statistisch signifikante Senkung um ca. 28 mmol/l. Hedges' g ist ebenfalls signifikant und belegt sehr deutlich die bestehende Relevanz dieser Senkung. Wie schon für die Gesamtpopulation bedeutet dies, dass die Patienten in dieser Subgruppe nach 8 Wochen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) Werte von deutlich unter dem diagnostischen Grenzwert 60 mmol/l für CF erreichen, während sich unter der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) praktisch keine Veränderungen zeigen.

Zusammenfassend liegt für den **Morbiditätsendpunkt Schweißchlorid-Konzentration für Patienten mit höheren Schweißchloridwerten während der Run-in-Periode (≥ 30 mmol/l)** eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens vor, die einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für diese Patientensubgruppe im AWG D begründet. Aufgrund des Nachweises auf Basis einer RCT ist dies als Hinweis einzustufen.

Morbidität: Veränderung in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R (Version für Patienten) – mittlere Änderung sowie Responderanalyse

Für die Domäne „Atmungssystem“ des validierten Lebensqualitäts-Scores CFQ-R wurde eine sehr deutliche Verbesserung der Lebensqualität unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) über 8 Wochen gezeigt. Es liegt eine mittlere absolute Verbesserung um ca. 8,5 Scorepunkte vor. Angesichts einer zu Baseline deutlich eingeschränkten Lebensqualität hinsichtlich dieses für die Alltagsbewältigung der Patienten äußerst relevanten Atemwegs-Scores liegt damit eine deutliche Verbesserung vor.

Belege für Effektmodifikation lagen für diesen Endpunkt für keinen der fünf geprüften Subgruppen-Faktoren vor.

Für die Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R ist mit mindestens 4 Punkten Verbesserung eine MCID etabliert und validiert worden. Die Analyse der so definierten Response ergibt ein statistisch signifikantes relatives Risiko von 1,6 für das Erreichen der Response unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Hinsichtlich der Response ist definitionsgemäß bei Anwendung der validierten MCID jedes statistisch signifikante Ergebnis auch klinisch relevant. Im vorliegenden Anwendungsgebiet D rechtfertigt dieses Ausmaß des unter für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) häufigeren Response einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich der Morbidität.

Hinsichtlich der untersuchten Subgruppenfaktoren ergaben sich keine Belege auf Effektmodifikation für die Responderanalyse. Dies belegt einen relevanten Zugewinn der Lebensqualität für die gesamte Zielpopulation.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die nach den neuen Kriterien in den Allgemeinen Methoden 6.0 des IQWiG zusätzlich vorgelegten Responderanalysen mit einem Schwellenwert von 15 Punkten Verbesserung zeigen ebenfalls einen deutlichen und statistische signifikanten Vorteil für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Aufgrund des Ausmaßes dieses Effekts rechtfertigt diese Analyse einen beträchtlichen Zusatznutzen.

In der Gesamtschau liegt mit der anhand von zwei Operationalisierungen gezeigten Verbesserung hinsichtlich der **Domäne „Atmungssystem“** (absolute Verbesserung sowie Responderanalyse) eine **deutliche Verbesserung der Morbidität** vor. In der Gesamtschau rechtfertigt das Ergebnis der Responderanalyse, für die keine Hinweise auf Effektmodifikation aufgetreten sind, einen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation. Diese gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens rechtfertigt einen **beträchtlichen Zusatznutzen**, der auf der Basis einer hochwertigen RCT als Hinweis einzustufen ist.

Lebensqualität: Veränderungen in den nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R (Version für Patienten)

Für die Dimensionen „Vitalität“ (in der Subgruppe der Patientinnen), „Essstörungen“ (Gesamtkollektiv), „Therapiebelastung“ (für die Subgruppen „FEV₁% zu Baseline \geq 70 %“ und „Alter < 18 Jahre“ und „subjektive Gesundheitseinschätzung“ (Gesamtkollektiv) liegen jeweils statistisch signifikante Verbesserungen der Lebensqualität zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor. Bei Betrachtung der unteren 95%-Konfidenzintervallgrenze von Hedges' g erweist sich der Effekt für Patientinnen hinsichtlich der „Vitalität“ als relevant.

Für die zusätzlichen Responderanalysen (mit einem Schwellenwert von 15 Punkten) für alle nicht-respiratorischen Domänen ergeben sich in den Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „subjektive Gesundheitseinschätzung“ und „Vitalität“ jeweils statistisch signifikante Ergebnisse hinsichtlich einer relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugunsten von unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Das Ausmaß dieser Effekte rechtfertigt hinsichtlich der Domänen „körperliches Wohlbefinden“ und „Vitalität“ einen geringen Zusatznutzen, sowie hinsichtlich der Domäne „subjektive Gesundheitseinschätzung“ einen beträchtlichen Zusatznutzen.

In der Gesamtschau belegen die unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in drei Domänen gezeigten Verbesserungen gegenüber der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine bedeutsame Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Insgesamt ist damit nach 8 Wochen Behandlung ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hinsichtlich der Lebensqualität gerechtfertigt, der als Hinweis einzustufen ist.

Mortalität

Es trat in der hier relevanten Teilpopulation der Studie VX18-445-104 (AWG D) kein Todesfall im Studienverlauf auf, so dass diesbezüglich kein Zusatznutzen belegt werden kann. Aus diesem Grund wurden keine Subgruppenanalysen für die Mortalität erforderlich.

Es sei jedoch im Zusammenhang nochmals auf die prädiktiven Eigenschaften des Lungenfunktionsparameters FEV₁% hinsichtlich der Mortalität hingewiesen (Erläuterung dazu insbesondere im Abschnitt 4.5.4). Aus dem bezüglich der Lungenfunktion gezeigten erheblichen Zusatznutzen werden sich nach ausreichender Behandlungszeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch Mortalitätsvorteile in der Zielpopulation der CF-Patienten zeigen.

Sicherheit/Verträglichkeit:

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erwies sich insgesamt als sehr gut verträgliche Therapie, mit einer Gesamthäufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse auf dem Niveau der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (d.h. Tezacaftor/Ivacaftor zuzüglich Ivacaftor + BSC, wobei jedoch BSC auch Bestandteil der zu bewertenden Tripel-Kombinationstherapie ist). Es traten insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede der Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen hinsichtlich unterschiedlicher Schweregrade auf.

Für die Detailbetrachtungen unerwünschter Ereignisse auf der Ebene von SOC oder PT ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich einer Reduktion von Husten (Preferred Term „Cough“) unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf (relatives Risiko 0,1 (95%-Konfidenzintervall 0,01 - 0,75)). Dieser sehr deutliche Effekt dieser unerwünschten Ereignisse stellt eine im Vergleich zur zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens für diese Ereignisse dar, die nicht generell als schwerwiegend bzw. schwer einzuschätzen sind. Das rechtfertigt einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hinsichtlich der **Vermeidung des Auftretens von Husten**.

Hinsichtlich „infektiöser pulmonaler Exazerbationen“, die als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt sind, ergab sich ein sehr deutlicher Effekt zu einer geringeren Häufigkeit dieser Exazerbationen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Das relative Risiko beträgt 0,2 zugunsten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Diese für die Krankheitsprogression relevante und vom Patienten unmittelbar wahrnehmbare Reduktion pulmonaler Exazerbationen ist ein deutlicher Ausweis der zusätzlichen Effektivität von Ivacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Da die Fallzahl relativ klein ist und die Studiendauer nur 8 Wochen betrug, erreicht diese Reduktion des Risikos für diese Ereignisse keine statistische Signifikanz, weshalb ein Zusatznutzen daraus nicht abgeleitet werden kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammenfassend liegt ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)** im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hinsichtlich der **Sicherheit/Verträglichkeit** vor.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens für Anwendungsgebiet D:

Die zuvor aufgeführten Aspekte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben auf Basis patientenrelevanter Endpunkte **Hinweise auf einen geringen Zusatznutzen für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)** versus Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) **bezüglich der Morbidität (Lungenfunktion FEV₁%) einem beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich der Morbidität** (Verbesserung in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R, Senkung des Schweißchlorids), **der gesundheitsbezogenen Lebensqualität** (CFQ-R Domänen „körperliches Wohlbefinden“, „Vitalität“, „subjektive Gesundheitseinschätzung“) und der **Sicherheit/Verträglichkeit** (Reduktion der Häufigkeit unerwünschter Ereignissen der Kategorie „Husten“).

Generell liegt bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit ein sehr gutes Profil mit ähnlich häufigen Ereignissen unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vor. Die Häufigkeit infektiöser pulmonaler Exazerbationen der CF wird unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) deutlich reduziert, erreicht aber noch keine statistische Signifikanz. Jedoch wird das Auftreten von Husten – wie bereits beschrieben - statistisch signifikant reduziert. In der **Gesamtschau liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)** im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) hinsichtlich der **Sicherheit/Verträglichkeit** vor.

Summarisch wird in der Abwägung aller patientenrelevanter Effekte, deren Stärke und Relevanz sowie dem Nachweis für das Gesamtkollektiv der **Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im gesamten Anwendungsgebiet D** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als **beträchtlich** eingestuft.

Anwendungsgebiet E: Patienten mit zystischer Fibrose \geq 12 Jahre, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H-) und keine Restfunktions-Mutation tragen oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist:

Es sei zu Beginn dieser Erläuterungen und Einschätzungen noch einmal darauf hingewiesen, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen ist und daher mit der Zulassung der Zusatznutzen bereits festgestellt wurde. Vertex hat dennoch bereits bei der Ersteinreichung des Dossiers zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in den Anwendungsgebieten A und B in Abstimmung mit dem G-BA einer Nutzenbewertung unter Vorlage der Nachweise nach § 35a, Absatz 1, Satz 3, Nummer 2 und 3 SGB V zugestimmt. .

Für das hier zu diskutierende Anwendungsgebiet E konnte keine Evidenz zur Herleitung des Zusatznutzens vorgelegt werden, da keine abgeschlossene Studie vorliegt.

Es ergibt sich für Anwendungsgebiet E aus Sicht von Vertex trotzdem ein Zusatznutzen. Dieser wird aus der Übertragbarkeit des in AWG A des Nutzendossiers (Ersteinreichung vom 26.08.2020) für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie – *Best Supportive Care* (BSC) – dargestellten erheblichen Zusatznutzens abgeleitet. Der G-BA hat in diesem AWG A einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist für AWG A und das hier vorliegende AWG E identisch (BSC). Das AWG A umfasst Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie eine MF-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen. Die Übertragbarkeitsargumente ergeben sich sowohl aus dem Wirkprinzip der hier zu bewertenden neuen Tripel-Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) als auch aus den im Modul 4A dargestellten klinischen Daten.

Die Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist zugelassen für Patienten mit CF ab 12 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, also sowohl für Patienten, die homozygot als auch für Patienten, die heterozygot bezüglich der F508del im CFTR-Gen sind.

Das Vorliegen (mindestens) einer F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen ist damit die ausschlaggebende Charakteristik der CF-Patienten laut Indikationsstellung und auch grundsätzlich für die Wirksamkeit des CFTR-Modulators Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) verantwortlich, da die F508del-Mutation auf diesen CFTR-Modulator anspricht. Vor diesem wesentlichen Charakteristikum der weitgehenden Unabhängigkeit der Effektivität von der konkreten Mutation auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens ist auch das Zulassungsverfahren begonnen worden und wurde mit der Zulassungserweiterung nunmehr diese breite Zulassung für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erteilt. Am zu erwartenden positiven Zusatzeffekt für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

im Vergleich zu BSC bestehen – auch mit der Erteilung der Zulassung und dem damit attestierten positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis abgesichert – keine Zweifel.

In der nachfolgenden Abbildung ist, basierend auf den Wirkprinzipien der Tripel-Kombination das Ansprechen von Minimalfunktions-, F508del- bzw. einer „anderen/unbekannten Mutation“ im CFTR-Gen gezeigt: in A) bei F508del/MF und in B) bei F508del/„Andere/unbekannte Mutation“.

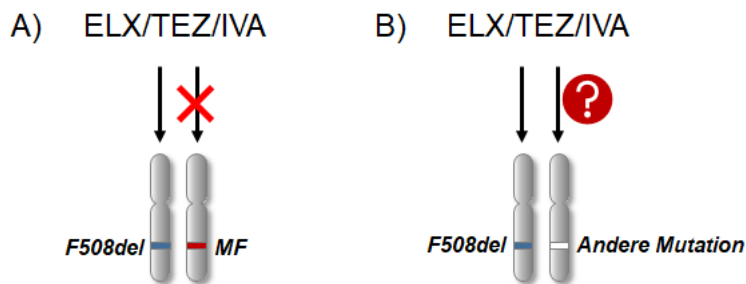


Abbildung 1: Wirkprinzipien der Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX bei verschiedenen Mutationskombinationen: A) bei F508del/MF, B) bei F508del/„andere/unbekannte Mutation“.

Im Modul 4 A (Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer D-584) ist der patientenrelevante Zusatznutzen der Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX bei CF-Patienten ab 12 Jahren mit dem Genotyp F508del/MF beschrieben. Der G-BA hat dafür bereits einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt. Bei diesem Genotyp spricht nur *eines* der beiden Allele auf die Therapie an – F508del; das MF-Allel trägt nicht zur Wirksamkeit bei (siehe Abbildung, Teil A). In der Zulassungsstudie VX17-445-102 (siehe Modul 4 A) trugen 78 % der Patienten eine Klasse I Mutation, bei der gar kein CFTR-Protein gebildet wird. Die dort gezeigte Wirksamkeit sollte – bei identischer zVT – also auch für das hier vorliegende Anwendungsgebiet E mindestens erreicht werden, da auch alle Patienten in diesem Anwendungsgebiet eine F508del-Mutation tragen.

Zusätzlich tragen die Patienten im Anwendungsgebiet E eine „andere bzw. unbekannte Mutation“, die nicht den RF-, MF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist. Das Ansprechen dieser Mutationen auf die Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX kann sehr heterogen sein; im schlechtesten Fall – wie die MF-Mutationen in Anwendungsgebiet A – zeigt sie gar kein Ansprechen (siehe Abbildung, Teil B). Dies wurde für Komponenten der Tripel-Kombination *in vitro* untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass eine Vielzahl von Mutationen auf den CFTR-Potentiator Ivacaftor ansprechen, es also zu einer messbaren Erhöhung der CFTR-Aktivität *in vitro* kommt: Beispielsweise wurde die CFTR-Funktion der „anderen“ Mutationen T338I, I336K bzw. E92K (die weder als MF-, RF-, noch Gating-Mutation kategorisiert werden) zwischen 3,8 bis 7,0-fach verbessert. Zudem wurde für den CFTR-Korrektor Lumacaftor, der die gleiche Bindestelle im CFTR-Protein hat, wie Tezacaftor als weiterem Bestandteil der Tripel-Kombination, gezeigt, dass auch für andere Mutationen als F508del die CFTR-Aktivität

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

in vitro deutlich erhöht werden kann. Ein CFTR-Korrektor, wie Lumacaftor oder Tezacaftor kann also zusätzlich zur CFTR-Funktion beitragen. Für die Wirkung von Elexacaftor auf andere Mutationen als F508del liegen aktuell noch keine Daten vor.

All diese Mutationen innerhalb des AWG E wurden, entweder aufgrund des assoziierten klinischen Bildes bzw. des Ausmaßes der Wiederherstellung der CFTR-Funktion *in vitro*, nicht zu den RF-Mutationen gezählt und somit nicht in klinischen Studien untersucht. Ihr Beitrag zur Wirksamkeit von IVA/TEZ/ELX (zuzüglich IVA) sollte aber den der Minimalfunktions-Mutationen, die *keinen* Beitrag leisten, in jedem Falle übersteigen. Der zusätzliche Beitrag ist jedoch für die verschiedenen Mutationen sehr unterschiedlich und für die Gesamtpopulation nicht abzuschätzen.

Aufgrund der enormen Anzahl dieser Mutationen können diese nicht alle in klinischen Studien untersucht werden. Das Verständnis dieser Situation zeigte sich auch durch die breit erteilte Zulassung für die Tripel-Kombination IVA/TEZ/ELX sowohl in den USA als auch in Europa, welche insbesondere auf die F508del-Mutation fokussiert.

Zusammenfassend zeigt sich also, dass die Korrektur des durch die F508del-Mutation verursachten Defektes auf einem Allel durch Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zum Nachweis eines erheblichen Zusatznutzens im Vergleich zu BSC (im Anwendungsgebiet A belegt) geführt hat.

Daraus wird die Übertragbarkeit des Zusatznutzens auch für das hier diskutierte Anwendungsgebiet E abgeleitet. Prinzipiell ist aus dem zuvor Ausgeführten zu erwarten, dass der Zusatznutzen für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Anwendungsgebiet E ebenfalls ein erheblicher sein wird. Dies liegt darin begründet, dass der Effekt von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu BSC im Anwendungsgebiet E mindesten so groß zu erwarten ist, wie er im Anwendungsgebiet A gezeigt wurde. Dies ist darin begründet, dass Mutationen auf dem zweiten Allel zum AWG E gehören, die ein gewisses, über den F508del-Effekt hinausgehendes, zusätzliches Ansprechen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu BSC zeigen sollten. Außerdem gehören zum Anwendungsgebiet aber auch solche Mutationen auf dem zweiten Allel, die – analog zu Minimalfunktionsmutationen – kein Ansprechen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zeigen werden. Es liegt also eine gemischte Zielpopulation im Anwendungsgebiet E vor, bestehend aus einem nicht näher quantifizierbaren Anteil von Patienten, die analog zu den Patienten im Anwendungsgebiet A ansprechen sollten und solchen, die ein dazu vergleichsweise höheres Ansprechen zeigen werden (siehe Abbildung, Teil B).

Damit sollte im Vergleich zu BSC ein mindestens so hohes Ausmaß des Zusatznutzens wie im Anwendungsgebiet A erwartet werden. Im Detail kann der Zusatznutzen für das hier diskutierte Anwendungsgebiet E jedoch derzeit nicht genauer quantifiziert werden; die Übertragbarkeit des Ausmaßes des im Anwendungsgebiet A erreichten erheblichen Zusatznutzens erscheint jedoch – wie gezeigt – als sehr plausibel. Die Aussagesicherheit wird wegen der fehlenden Evidenzbasis von einem Hinweis auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

Daher wird für **Anwendungsgebiet E** bei der fehlenden Evidenzbasis aus einer vergleichenden RCT ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu BSC gesehen. Dieser Zusatznutzen beruht derzeit auf den dargelegten Übertragbarkeitsargumenten und befindet sich dahingehend auch in Übereinstimmung mit der Beurteilung durch die EMA.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Symptome der CF sind individuell sehr unterschiedlich und können sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp. Auch wenn verschiedene Verlaufsformen von CF beobachtet werden, stehen pulmonale und gastrointestinale Komplikationen generell im Vordergrund des Krankheitsbildes. Die progrediente Insuffizienz dieser Organe hat eine geringere Lebenserwartung zur Folge. In den meisten Fällen ist die fortschreitende bzw. terminale Lungeninsuffizienz die Ursache für einen frühzeitigen Tod bei Patienten mit zystischer Fibrose.

Die jeweiligen Charakteristika der verschiedenen Mutationstypen werden im Folgenden gemäß ihrer Aufteilung in die Anwendungsgebiete zusammenfassend beschrieben.

Anwendungsgebiet C (F508del/Gating):

Bezüglich der F508del-Mutation homozygote sowie F508del-heterozygote Patienten mit der häufigsten Gating-Mutation G551D zeigen insgesamt eine ähnliche Krankheitschwere: Nahezu alle Patienten dieser Genotypen sind pankreasinsuffizient (jeweils 92 %) und zeigen sehr hohe Schweißchlorid-Werte von über 100 mmol/l. Eine Analyse des ECFS-Registers zeigte ähnliche jährliche Lungenfunktionsabnahmeraten für homozygote F508del- Patienten und F508del heterozygote Patienten mit einer Gating-Mutation der Klasse III (d.h. den Patienten des AWG C).

In einer Auswertung des US-amerikanischen *Cystic Fibrosis Foundation patient registry* (CFFPR) von 2006 hatten Patienten mit einer Klasse III-Mutation, die zu den CFTR-Genotypen mit hohem Sterberisiko gezählt werden (gemeinsam mit Klasse I- und II-Mutationen), eine gegenüber CF-Patienten der niedrigen Risikoklassen deutlich reduzierte Lebenserwartung von 36,6 Jahren (95% KI [35,5; 37,6 Jahre]). Das mediane Alter zum Todeszeitpunkt lag bei 24,2 Jahren (IQR 18,2 bis 36,9 Jahre) und damit statistisch signifikant unter dem für Patienten mit niedrigerem Risiko (Klasse IV- und V-Mutationen). Als Vergleich sei die Lebenserwartung heute geborener Personen in Deutschland herangezogen, die bei Jungen 78,6 Jahre und bei Mädchen 83,4 Jahre beträgt. Damit haben die CF-Patienten im Indikationsgebiet eine im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Durchschnitt um ca. 40 Jahre verringerte Lebenserwartung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in Deutschland.

Gemäß Zulassung ist die Kombination der Wirkstoffe Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im hier relevanten Anwendungsgebiet C angezeigt zur Behandlung von CF-Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und eine Gating-Mutation (einschließlich der R117H-Mutation) auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens aufweisen. Innerhalb des Anwendungsgebietes C bestehen keine weiteren Beschränkungen hinsichtlich bestimmter Patientengruppen.

Anwendungsgebiet D (F508del/RF):

Verlauf und Manifestation der Erkrankung ist bei Patienten im Anwendungsgebiet D (mit einer heterozygoten F508del/RF-Mutation) sehr unterschiedlich ausgeprägt. Da bei diesen Patienten neben der F508del Mutation auf dem zweiten Allel eine Mutation vorliegt, bei welcher Proteine mit einer Restfunktion exprimiert werden, kann die fehlende Funktion der F508del-Mutation – zumindest teilweise – kompensiert werden. Abhängig vom Ausmaß der Restfunktion weisen diese Patienten im Allgemeinen einen langsameren Krankheitsverlauf mit späterer Manifestation schwerwiegender Symptome auf, als Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation.

Auch wenn verschiedene Verlaufsformen von CF beobachtet werden, stehen pulmonale und gastrointestinale Komplikationen generell im Vordergrund des Krankheitsbildes. Die progrediente Insuffizienz dieser Organe hat eine geringere Lebenserwartung zur Folge. In den meisten Fällen ist die fortschreitende bzw. terminale Lungeninsuffizienz die Ursache für einen frühzeitigen Tod bei Patienten mit zystischer Fibrose.

Zwar haben Patienten mit einer F508del/RF, insbesondere F508del/3849+10kbC→T oder einer F508del/2789+5G→A Mutation eine signifikant geringere Mortalitätsrate als Patienten, mit einer homozygoten F508del-Mutation, dennoch liegt lt. internationalen Daten die standardisierte Mortalitätsrate für diese Patienten bei 11,9 (95% KI [5,0; 18,9]) bzw. 4,4 (95% KI [0,0; 8,9]) per 1000 Personenjahren. In einer Auswertung der *Cystic Fibrosis Foundation patient registry* von 2006 hatten Patienten, bei denen auf einem Allel eine Mutation vorlag, die den Klassen IV oder V zuzuordnen sind (also den Patienten im Anwendungsgebiet D), ein medianes Überleben von 50 Jahren (95% KI [47,1; 55,9 Jahre]). Das mediane Alter zum Todeszeitpunkt lag bei 37,6 Jahren (IQR 28,8 bis 47,9 Jahre). Als Vergleich sei die Lebenserwartung heute geborener Personen in Deutschland herangezogen, die bei Jungen 78,6 Jahre und bei Mädchen 83,4 Jahre beträgt. Somit haben die CF-Patienten im Anwendungsgebiet D eine im Durchschnitt um ca. 30 Jahre verringerte Lebenserwartung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in Deutschland.

Gemäß Zulassung ist die Kombination der Wirkstoffe Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im hier relevanten Anwendungsgebiet D angezeigt zur Behandlung von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CF-Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und eine RF-Mutationen auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens aufweisen (61). Innerhalb des Anwendungsgebietes D bestehen keine weiteren Beschränkungen hinsichtlich bestimmter Patientengruppen.

Anwendungsgebiet E (F508del/andere inkl. unbekannt):

Alle weiteren Mutationen auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens für bezüglich F508del heterozygote Patienten, d.h. alle Mutationen, die nicht den Anwendungsgebieten C und D bzw. den von der Zulassung bereits umfassten Minimalfunktionsmutationen (Anwendungsgebiet A) zugehörig sind, bilden das Anwendungsgebiet E. Zudem umfasst dieses Anwendungsgebiet Patienten, bei denen, neben der F508del-Mutation, (bislang) keine weitere Mutation auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens bekannt ist. Da die Zahl der CFTR-Mutationen auf dem zweiten Allel im Anwendungsgebiet E sehr groß ist, sind diese Patienten bezüglich ihres Krankheitsverlaufs nicht generell klassifizierbar. Daher können zu dieser Gruppe bezüglich des Schweregrads und der Progredienz der CF keine konkreten Aussagen getroffen werden. Aufgrund der Tatsache, dass diese Patienten eine F508del-Mutation auf einem Allel tragen, ist jedoch davon auszugehen, dass die Wahrscheinlichkeit zu leichten Krankheitsverläufen gering ist.

Gemäß Zulassung ist die Kombination der Wirkstoffe Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im hier relevanten Anwendungsgebiet E angezeigt zur Behandlung von CF-Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die auf einem Allel die F508del-Mutation tragen (also heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind) und auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen (inkl. R117H) zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist. Innerhalb des Anwendungsgebietes E bestehen keine weiteren Beschränkungen hinsichtlich bestimmter Patientengruppen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Lange Zeit war das primäre Ziel der Therapie der zystischen Fibrose, die mit CF assoziierten Symptome im Sinne einer *Best Supportive Care* zu behandeln. Dazu gehören insbesondere die Kontrolle der Atemwegsinfekte und pulmonalen Entzündungsreaktionen, die Mobilisierung des zähflüssigen Schleims zur Verminderung der Atemwegsobstruktion und die Korrektur von Nährstoffdefiziten bei Pankreasinsuffizienz. Dies änderte sich erst mit dem Markteintritt der sog. CFTR-Modulatoren, d.h. Arzneimitteln, die an der Ursache der Erkrankung ansetzen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IVA/TEZ/ELX (plus IVA) gehört zur pharmazeutischen Klasse der CFTR-Modulatoren. Das Wirkprinzip beruht auf der direkten Veränderung und Modulation des mutationsbedingt geschädigten CFTR-Proteins: ELX und TEZ sind unterschiedliche CFTR-Korrektoren, die intrazellulär die Faltung und den Transport fehlerhafter CFTR-Proteine verbessern und so die Anzahl der CFTR-Proteine in der Zellmembran erhöhen; IVA ist ein CFTR-Potentiator, der die Funktionalität der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteine verbessert. In Summe bewirkt IVA/TEZ/ELX (plus IVA), dass eine größere Menge funktionaler CFTR-Proteine zur Verfügung steht und der Chloridtransport verbessert wird.

Mit der neuen, hier zu bewertenden Tripel-Kombination, steht für einige Patienten eine weiter verbesserte (AWG C, D) bzw. erstmalig eine kausale Therapieoption (AWG E) zur Verfügung, die den therapeutischen Bedarf zu decken vermag. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) entfaltet seinen überzeugenden Behandlungseffekt bei allen CF-Patienten ab dem 12. Lebensjahr, die auf einem Allel die F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen tragen (also zumindest heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind). Damit kann ein Großteil aller CF-Patienten von dieser neuen Kombinationstherapie profitieren.

Anwendungsgebiet C (F508del/Gating):

Mit der neuen, hier zu bewertenden Tripel-Kombination, steht durch die Hinzunahme der beiden hocheffektiven CFTR-Korrektoren – den Wirkstoffen Elexacaftor und Tezacaftor – zu dem sehr gut wirksamen und sehr gut verträglichen Ivacaftor eine zusätzliche Therapieoption für die Patienten im Anwendungsgebiet C zur Verfügung, die den therapeutischen Bedarf noch umfassender und spezifisch bei Patienten mit einer F508del-Mutation auf einem Allel deckt. Zudem wird nun zusätzlich zur Gating-Mutation auch das zweite Allel, F508del, durch die neue Therapieoption effektiv behandelt, was die Wirksamkeit insgesamt erhöht.

Trotz der substantiellen Vorteile, die der seit 2012 verfügbare CFTR-Potentiator Ivacaftor u.a. für die CF-Patienten dieses Anwendungsgebiets C bereits gebracht hat, haben Patienten im AWG C weiterhin CF-Symptome, pulmonale Exazerbationen und einen progressiven Abfall ihrer Lungenfunktion. Dieser Abfall der Lungenfunktion konnte unter Ivacaftor-Therapie für die CF-Patienten im AWG C bereits ca. halbiert werden, jedoch bleibt ein ungedeckter medizinischer Bedarf für diese Patienten bestehen.

Anwendungsgebiet D (F508del/RF):

Mit der Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) steht für CF-Patienten, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation tragen, neben Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) eine zweite kausale Therapie zur Verfügung. Grundsätzlich ist das Wirkprinzip dieser zwei Kombinationspräparate vergleichbar: Unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) werden in prinzipieller Analogie zu Tezacaftor/Ivacaftor (plus Ivacaftor) sowohl die Dichte als auch die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Öffnungswahrscheinlichkeit der CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöht. Auf molekularer Ebene führt dies zu einem Anstieg des Chloridionentransports, wodurch der Patient von einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit über die bisherigen Verbesserungen durch BSC hinaus profitiert.

Mit der neuen, hier zu bewertenden Tripel-Kombination, steht durch die Hinzunahme eines hocheffektiven zweiten CFTR-Korrektors mit einer anderen Bindestelle als Tezacaftor – dem Wirkstoff Elexacaftor – zu der äußerst wirksamen, sehr gut verträglichen und breit einsetzbaren Kombination Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi® plus Kalydeco®) eine zusätzliche Therapieoption zur Verfügung, die den therapeutischen Bedarf noch umfassender deckt. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) entfaltet seinen überzeugenden Behandlungseffekt bei allen CF-Patienten ab dem 12. Lebensjahr, die auf einem Allel die F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen tragen (also zumindest heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind).

Trotz der substantiellen Vorteile, die der seit 2018 verfügbaren CFTR-Modulator Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) für die CF-Patienten dieses Anwendungsgebiets D bereits gebracht hat, haben diese Patienten weiterhin CF-Symptome und einen progressiven Abfall ihrer Lungenfunktion.

Anwendungsgebiet E (F508del/andere inkl. unbekannt):

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stellt in diesem Anwendungsgebiet erstmalig eine kausale Therapieoption für Patienten mit einem bisher nicht adressierbaren medizinischen Bedarf dar. Bei diesen Patienten spricht in jedem Falle – wie bei den Patienten in den anderen Anwendungsgebieten – die F508del-Mutation auf die CFTR-Modulation der neuen, hier zu bewertenden Tripel-Kombination an. Je nach vorliegender Mutation auf dem zweiten Allel kann jedoch auch die zweite Mutation zusätzlich zur Wirksamkeit beitragen – diese kann auf mindestens einen Wirkstoff der Tripel-Kombination ansprechen.

Unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) werden sowohl die Dichte als auch die Öffnungswahrscheinlichkeit der CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöht. Auf molekularer Ebene führt dies zu einem Anstieg des Chloridionentransports, wodurch der Patient von einer verringerten Morbiditätslast und einer erwarteten deutlichen Verlängerung der Lebenszeit über die bisherigen Verbesserungen durch BSC hinaus profitiert. Somit adressiert Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) den hohen therapeutischen Bedarf in dieser Patientenpopulation.

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) entfaltet seinen überzeugenden Behandlungseffekt bei allen CF-Patienten ab dem 12. Lebensjahr, die auf einem Allel die F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen tragen (also zumindest heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	F508del/Gating	133
D	F508del/RF	173
E	F508del/andere (inkl. unbekannt)	310

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	F508del/Gating (inkl. R117H)	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation (inkl. R117H) aufweisen	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen	133
D	F508del/RF	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions-Mutation aufweisen	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen	173
E	F508del/andere (inkl. unbekannt)	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist („andere/unbekannte Mutationen“)	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen	310
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	F508del/Gating	249.072,06
D	F508del/RF	249.072,06
E	F508del/andere (inkl. unbekannt) (12 – 17 Jahre)	259.185,68 – 259.200,7
	F508del/andere (inkl. unbekannt) (≥18 Jahre)	259.172,66 – 259.174,66
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	F508del/Gating	Ivacaftor	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation (inkl. R117H) aufweisen	201.955,67
D	F508del/RF	Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions-Mutation aufweisen	166.065,09
E	F508del/andere inkl. unbekannt)	<i>Best Supportive Care</i>	Patienten mit CF im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist („andere/unbekannte Mutation“)	Patientenindividuell
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 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).

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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).

Tabelle 2: Anwendungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion			
	Leicht eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse A)	Mäßig eingeschränkt (Child-Pugh-Klasse B)*	Stark eingeschränkt (Child-Pugh- Klasse C)
Morgens	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.
Abends	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.