



IQWiG-Berichte – Nr. 1039

**Ivacaftor
(Kombination mit Ivacaftor/
Tezacaftor/Elexacaftor;
zystische Fibrose, ab 12 Jahre,
F508del-Mutation, MF-
Mutation, heterozygot) –
Addendum zum Auftrag A20-83**

Addendum

Auftrag: A21-04
Version: 1.0
Stand: 29.01.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, MF-Mutation, heterozygot) – Addendum zum Auftrag A20-83

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.01.2021

Interne Auftragsnummer

A21-04

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Daniela Preukschat
- Katharina Biester
- Ulrich Grouven

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Vom pU nachgereichte Analysen für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben jeweils über den CFQ-R) ...	2
2.2 Verzerrungspotenzial.....	2
2.3 Ergebnisse	2
2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	5
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
2.6 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	12
2.7 Zusammenfassung.....	13
3 Literatur	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	3
Tabelle 2: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	6
Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. BSC	9
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu BSC	12
Tabelle 5: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.01.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-83 (Ivacaftor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In die Nutzenbewertung A20-83 zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (nachfolgend Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor genannt) im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Minimalfunktions(MF)-Mutation aufweisen, wurde die randomisiert kontrollierte Studie (RCT) VX17-445-102 eingeschlossen. Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik, erhoben mittels des Instruments Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R) lagen für eine konsistente Auswertung aller Domänen des CFQ-R und damit für eine sinnvolle Interpretation des Instruments Auswertungen mittels einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model for repeated Measurements [MMRM]) vor. Im Stellungnahmeverfahren [2-4] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) für die Studie VX17-445-102 Responderanalysen für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik, erhoben mittels des CFQ-R, nachgereicht. Der G-BA hat daher das IQWiG mit der Bewertung dieser nachgereichten Analysen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [5] beauftragt.

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

2 Bewertung

2.1 Vom pU nachgereichte Analysen für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben jeweils über den CFQ-R)

Der pU legt gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts [6,7] für den CFQ-R post hoc durchgeführte Analysen zu 15 % der Skalenspannweite vor. Für den CFQ-R mit einer Skalenspannweite von 0 bis 100 [8] entsprechen die 15 % genau 15 Punkten (vom pU vorgelegte Responderanalyse: Verbesserung um ≥ 15 Punkte). Der pU gibt an [9], dass die Response über die 24 Wochen, also im Studienverlauf bestanden habe und dass es sich um keinen einzelnen Zeitpunkt handelt. Es ist dabei unklar ob die Verbesserung zu 1 Erhebungszeitpunkt während des Studienverlauf oder zu mehreren Erhebungszeitpunkten bestand.

2.2 Verzerrungspotenzial

Wie in der in der Dossierbewertung A20-83 beschrieben wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie VX17-445-102 als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die nachgereichten Ergebnisse mittels der Responderanalysen zu den Endpunkten Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils erhoben über den CFQ-R) wird ebenfalls als niedrig eingestuft.

Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse ist für die vorliegende Fragestellung aufgrund der in der Dossierbewertung A20-83 beschriebenen Unklarheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie reduziert. Somit können für die oben genannten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.3 Ergebnisse

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse zum CFQ-R für den Vergleich von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC mit Placebo + BSC bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen, zusammen.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + IVA/TEZA/ELEXA+ BSC		Placebo + BSC		Gruppenunterschied RR ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
VX17-445-102					
Morbidity					
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt), Verbesserung um ≥ 15 Punkte ^b					
Atmungssystem	200	103 (51,5)	203	14 (6,9)	7,55 [4,48; 12,72]; < 0,001
gastrointestinale Symptome	200	29 (14,5)	203	25 (12,3)	1,17 [0,71; 1,92]; 0,535
Gewichtsprobleme ^c	185	62 (33,5)	179	32 (17,9)	1,91 [1,31; 2,77]; < 0,001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R, Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt), Verbesserung um ≥ 15 Punkte ^b					
körperliches Wohlbefinden	200	51 (25,5)	203	12 (5,9)	4,38 [2,42; 7,94]; < 0,001
Rollenfunktion ^c	185	30 (16,2)	179	7 (3,9)	4,17 [1,88; 9,23]; < 0,001
Vitalität ^c	185	46 (24,9)	179	6 (3,4)	7,51 [3,30; 17,07]; < 0,001
Gefühlslage	200	22 (11,0)	203	8 (3,9)	2,77 [1,27; 6,07]; 0,011
soziale Einschränkungen	200	34 (17,0)	203	10 (4,9)	3,48 [1,77; 6,83]; < 0,001
Körperbild	200	34 (17,0)	203	18 (8,9)	1,91 [1,12; 3,26]; 0,018
Essstörungen	200	22 (11,0)	203	11 (5,4)	2,06 [1,04; 4,10]; 0,040
Therapiebelastung	200	33 (16,5)	203	9 (4,4)	3,72 [1,83; 7,57]; < 0,001
subjektive Gesundheits- einschätzung ^c	185	77 (41,6)	179	10 (5,6)	7,49 [4,01; 14,00]; < 0,001
a. Generalisiertes lineares Modell; adjustiert nach Alter, Geschlecht und Ausgangswert ppFEV1					
b. Verbesserung, definiert als eine Zunahme des CFQ-R Scores um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert; es ist unklar ob diese Verbesserung zu 1 Erhebungszeitpunkt während des Studienverlauf über 24 Wochen oder zu mehreren Erhebungszeitpunkten bestand					
c. Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen					
BSC: Best supportive Care; ELEXA: Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; IVA: Ivacaftor; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TEZA: Tezacaftor;					

Morbidität

Symptomatik gemessen über den CFQ-R

Domäne Atmungssystem

Für die Domäne Atmungssystem zeigt sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.4). Die Ergebnisse in beiden Subgruppen unterscheiden sich allerdings nicht in Effektrichtung und Ausmaß vom Ergebnis der gesamten Studienpopulation (siehe Abschnitt 2.5), sodass das Merkmal Geschlecht für die Domäne Atmungssystem nicht weiter betrachtet wird. Daraus ergibt sich für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

Domäne gastrointestinale Symptome

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

Domäne Gewichtsprobleme

Für die Domäne Gewichtsprobleme zeigt sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für die Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R für Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten < 18 Jahre zeigt sich dagegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (siehe Abschnitt 2.4).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den CFQ-R

Domänen körperliches Wohlbefinden und soziale Einschränkungen

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden und soziale Einschränkungen zeigen sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Für beide Domänen liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden und soziale Einschränkungen des CFQ-R für Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC

im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten < 18 Jahre zeigt sich dagegen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (siehe Abschnitt 2.4).

Domänen Rollenfunktion, Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung

Für die Domänen Rollenfunktion, Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung zeigen sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für diese Domänen des CFQ-R jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

Domäne Vitalität

Für die Domäne Vitalität zeigt sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt 2.4). Die Ergebnisse in beiden Subgruppen unterscheiden sich allerdings nicht in Effektrichtung und Ausmaß vom Ergebnis der gesamten Studienpopulation (siehe Abschnitt 2.5), sodass das Merkmal Geschlecht für die Domäne Vitalität nicht weiter betrachtet wird. Daraus ergibt sich für die Domäne Vitalität des CFQ-R ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Analog zur in der Dossierbewertung A20-83 beschriebenen Methodik werden für die Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (jeweils erhoben mittels des CFQ-R) für die nachgereichten Responderanalysen die folgenden Subgruppen herangezogen:

- Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)

Tabelle 2 stellt die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC mit Placebo + BSC dar.

Tabelle 2: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	IVA + IVA/TEZA/ELEXA+ BSC		Placebo + BSC		Gruppenunterschied	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI]	p-Wert
VX17-445-102						
Morbidität: Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik)^{b, c}						
Atmungssystem						
Geschlecht						
Männer	104	58 (55,8)	105	4 (3,8)	14,84 [5,60; 39,29]	< 0,001
Frauen	96	45 (46,9)	98	10 (10,2)	4,59 [2,46; 8,56]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,034
Gewichtsprobleme ^d						
Alter						
< 18 Jahre	41	9 (22,0)	36	11 (30,6)	0,71 [0,33; 1,53]	0,388
≥ 18 Jahre	144	53 (36,8)	143	21 (14,7)	2,54 [1,62; 3,97]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,006
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R, Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)^{b, c}						
körperliches Wohlbefinden						
Alter						
< 18 Jahre	56	10 (17,9)	60	7 (11,7)	1,62 [0,68; 3,83]	0,274
≥ 18 Jahre	144	41 (28,5)	143	5 (3,5)	8,27 [3,39; 20,15]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,024
Vitalität ^d						
Geschlecht						
Männer	94	40 (42,55)	96	5 (5,21)	8,10 [3,35; 19,61]	< 0,001
Frauen	91	37 (40,7)	83	5 (6,0)	6,79 [2,81; 16,45]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,0448
soziale Einschränkungen						
Alter						
< 18 Jahre	56	5 (8,9)	60	6 (10,0)	0,93 [0,30; 2,83]	0,895
≥ 18 Jahre	144	29 (20,1)	143	4 (2,8)	7,21 [2,61; 19,95]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,006
a. Generalisiertes lineares Modell; adjustiert nach Alter, Geschlecht und Ausgangswert ppFEV1						
b. Verbesserung, definiert als eine Zunahme des CFQ-R Scores um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert; es ist unklar ob diese Verbesserung zu 1 Erhebungszeitpunkt während des Studienverlauf über 24 Wochen oder zu mehreren Erhebungszeitpunkten bestand						
c. Domänen zur Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt						
d. Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen						

Tabelle 2: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	IVA + IVA/TEZA/ELEXA+ BSC		Placebo + BSC		Gruppenunterschied	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI]	p-Wert
BSC: Best supportive Care; ELEXA: Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; IVA: Ivacaftor; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TEZA: Tezacaftor						

Morbidity

Symptomatik gemessen über den CFQ-R

Domäne Atmungssystem

Für die Domäne Atmungssystem liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für beide Subgruppen zeigen sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das Ausmaß stimmt für beide Subgruppen mit dem Ergebnis der gesamten Studienpopulation überein (siehe Abschnitt 2.5). Daher wird für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R das Merkmal Alter nicht weiter betrachtet.

Domäne Gewichtsprobleme

Für die Domäne Gewichtsprobleme liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre zeigt sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für die Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R für Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC. Dagegen zeigt sich für Patientinnen und Patienten < 18 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, ein Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber BSC ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den CFQ-R

Domäne körperliches Wohlbefinden und soziale Einschränkungen

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden und soziale Einschränkungen liegt jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre zeigt sich jeweils für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor +

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden und soziale Einschränkungen des CFQ-R für Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC. Dagegen zeigt sich für Patientinnen und Patienten < 18 Jahre jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, ein Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber BSC ist für diese Patientinnen und Patienten damit nicht belegt.

Domäne Vitalität

Für die Domäne Vitalität liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für beide Subgruppen zeigen sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das Ausmaß stimmt für beide Subgruppen mit dem Ergebnis der gesamten Studienpopulation überein (siehe Abschnitt 2.5). Daher wird für die Domäne Vitalität des CFQ-R das Merkmal Alter nicht weiter betrachtet.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

In Tabelle 3 wird unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-83 die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Ausgehend von den in den Abschnitten 2.3 und 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Domänen des CFQ-R eingeschätzt.

Im Dossier des pU und den nachgereichten Auswertungen in der Stellungnahme liegen keine Informationen zur Zuordnung des Schweregrads für die Domänen zur Symptomatik des CFQ-R vor. Daher werden diese Endpunkte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Domäne Effektmodifikator Subgruppe	Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC Ereignisrate bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
pulmonale Exazerbationen	Rate: 0,40 vs. 1,07 Rate Ratio: 0,37 [0,25; 0,55] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Rate: 0,08 vs. 0,26 Rate Ratio: 0,29 [0,14; 0,61] k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % ^c Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik, Verbesserung um ≥ 15 Punkte)		
Atmungssystem	51,5 % vs. 6,9 % RR: 7,55 [4,48; 12,72] RR: 0,13 [0,08; 0,22] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
gastrointestinale Symptome	14,5 % vs. 12,3 % RR: 1,17 [0,71; 1,92] p = 0,535	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme		
Alter < 18 Jahre	22,0 % vs. 30,6 % RR: 0,71 [0,33; 1,53] p = 0,388	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 18 Jahre	36,8 % vs. 14,7 % RR: 2,54 [1,62; 3,97] RR: 0,39 [0,25; 0,62] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Domäne Effektmodifikator Subgruppe	Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC Ereignisrate bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R, Domänen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität; Verbesserung um ≥ 15 Punkte)		
körperliches Wohlbefinden		
Alter		
< 18 Jahre	17,9 % vs. 11,7 % RR: 1,62 [0,68, 3,83] p = 0,274	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 18 Jahre	28,5 % vs. 3,5 % RR: 8,27 [3,39, 20,15] RR: 0,12 [0,05; 0,29] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheits- bezogene Lebensqualität KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Gefühlslage	11,0 % vs. 3,9 % RR: 2,77 [1,27; 6,07] RR: 0,36 [0,16; 0,79] ^d p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheits- bezogene Lebensqualität 0,75 \leq KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Vitalität	24,9 % vs. 3,4 % RR: 7,51 [3,30; 17,07] RR: 0,13 [0,06; 0,30] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheits- bezogene Lebensqualität KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
soziale Einschränkungen		
Alter		
< 18 Jahre	8,9 % vs. 10,0 % RR: 0,93 [0,30; 2,83] p = 0,895	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 18 Jahre	20,1 % vs. 2,8 % RR: 7,21 [2,61; 19,95] RR: 0,14 [0,05; 0,38] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheits- bezogene Lebensqualität KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Rollenfunktion	16,2 % vs. 3,9 % RR: 4,17 [1,88; 9,23] RR: 0,24 [0,11; 0,53] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheits- bezogene Lebensqualität KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich

Tabelle 3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Domäne Effektmodifikator Subgruppe	Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + BSC vs. Placebo + BSC Ereignisrate bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Körperbild	17,0 % vs. 8,9 % RR: 1,91 [1,12; 3,26] RR: 0,52 [0,31; 0,89] ^d P = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheits- bezogene Lebensqualität 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Essstörungen	11,0 % vs. 5,4 % RR: 2,06 [1,04; 4,10] RR: 0,49 [0,24; 0,96] ^d p = 0,040 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheits- bezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Therapiebelastung	16,5 % vs. 4,4 % RR: 3,72 [1,83; 7,57] RR: 0,27 [0,13; 0,55] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheits- bezogene Lebensqualität KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
subjektive Gesundheits- einschätzung	41,6 % vs. 5,6 % RR: 7,49 [4,01; 14,00] RR: 0,13 [0,07; 0,25] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheits- bezogene Lebensqualität KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Nebenwirkungen		
SUEs	9,9 % vs. 8,0 % RR: 1,24 [0,66; 2,33] p = 0,533	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	1,0 % vs. 0 % RR: 4,98 [0,24; 102,99] p = 0,212	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen bei 7 (3,5 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 27 (13,3 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.6 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 4 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ivacaftor + Ivacaftor/ Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ pulmonale Exazerbationen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Symptomatik ▫ Domänen Atmungssystem: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▫ Gewichtsprobleme ^a - Alter ≥ 18 Jahre: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Domänen körperliches Wohlbefinden, soziale Einschränkungen ▫ Alter ≥ 18 Jahre: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ Domänen Vitalität ^a , Rollenfunktion ^a , Therapiebelastung , subjektive Gesundheitseinschätzung ^a : Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ Domänen Gefühlslage, Körperbild: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Domäne Essstörungen : Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
Fett dargestellte Ergebnisse ergeben sich aus den vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen a. Domäne des CFQ-R wurde nur für Jugendliche oder Erwachsene erhoben, da für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen BSC: Best supportive Care	

Unter Berücksichtigung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ergeben sich im Vergleich zur Dossierbewertung A20-83 für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mit dem CFQ-R) 2 weitere positive Effekte (Domänen Gefühlslage und Körperbild), sodass sich nun in allen Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität positive Effekte von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu BSC zeigen. Zudem ist für Domänen des CFQ-R (Symptomatik sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität), für die in der Dossierbewertung A20-83 die jeweils positiven Effekte von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu BSC nicht quantifizierbar waren,

nun eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf Endpunktebene möglich. Für eine Domäne (Essstörungen) ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering. Für die anderen Domänen ergeben sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen oder erheblichen Zusatznutzen. Der Zusatznutzen beschränkt sich für 3 Domänen (körperliches Wohlbefinden, soziale Einschränkungen und Gewichtsprobleme) auf die Subgruppe der Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre.

Für Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ergibt sich (wie in der Dossierbewertung A20-83 beschrieben) ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen, außerdem liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für pulmonale Exazerbationen vor.

Insgesamt zeigen sich ausschließlich positive Effekte von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu BSC und es ergibt sich wie bereits in der Dossierbewertung A20-83 für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

2.7 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor aus der Dossierbewertung A20-83 nicht.

Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-83 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, MF-Mutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 21.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-83_ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Vertex. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1010 Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, MF-Mutation, heterozygot); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-83. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/585/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Vertex. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF); study VX17-445-102; Zusatzanalysen eingereicht mit der Stellungnahme [unveröffentlicht]. 2021.
4. Vertex. Ivacaftor (Kalydeco); zusätzliche Analysen; Nachreichung von Auswertungen nach der mündlichen Anhörung zur Studie VX17-445-102 [unveröffentlicht]. 2021.
5. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Ivacaftor (Kalydeco): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 20.01.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/585/#dossier>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 29.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 29.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
8. Quittner AL, Sawicki GS, McMullen A et al. Psychometric evaluation of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised in a national sample. Qual Life Res 2012; 21(7): 1267-1278. <https://dx.doi.org/10.1007/s11136-011-0036-z>.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V; hier: Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor (D-584 bis D-587); stenografisches Wortprotokoll [online]. 2021 [Zugriff: 21.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-586/2021-01-11_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-587.pdf.