



IQWiG-Berichte – Nr. 1355

**Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor  
und Ivacaftor  
(zystische Fibrose, 6 bis 11 Jahre,  
F508del-Mutation, MF-Mutation,  
heterozygot) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A22-15, A22-21

Version: 1.0

Stand: 12.05.2022

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor (zystische Fibrose, 6 bis 11 Jahre, F508del-Mutation, MF-Mutation, heterozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

08.02.2022

## Interne Auftragsnummer

A22-15, A22-21

## Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- TOF Wagner

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Marc Schulte
- Katharina Hirsch
- Kirsten Janke
- Michaela Florina Kerekes
- Maximilian Kind
- Ulrike Lampert
- Daniela Preukschat
- Sonja Schiller

**Schlagwörter**

Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor, Zystische Fibrose, Kind, Nutzenbewertung, NCT04353817

**Keywords**

Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor, Cystic fibrosis, Child, Benefit Assessment, NCT04353817

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	10
2.3.2 Studiencharakteristika .....	11
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>19</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	19
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	22
2.4.3 Ergebnisse .....	23
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	31
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>31</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	31
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	33
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>35</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>35</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	35
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	35
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	35
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>37</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	37
3.2.2 Verbrauch .....	37
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	38

3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	38
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	38
3.2.6	Versorgungsanteile .....	38
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>39</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>39</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>39</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>40</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>41</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>42</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>53</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Suchstrategien.....</b>	<b>56</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Ergebnisse für die Endpunkte LCI<sub>2,5</sub>, FEV<sub>1</sub> und BMI .....</b>	<b>57</b>
<b>Anhang C</b>	<b>Begleitbehandlung im Studienverlauf .....</b>	<b>58</b>
<b>Anhang D</b>	<b>Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>	<b>62</b>
<b>Anhang E</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....</b>	<b>65</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor .....	3
Tabelle 3: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor .....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	13
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	15
Tabelle 9: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	17
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	18
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	20
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	22
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	23
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	24
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. BSC .....	32
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC.....	33
Tabelle 17: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	34

Tabelle 18: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	35
Tabelle 19: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	39
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	40
Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	41
Tabelle 22 Ergebnisse für die Endpunkte LCI <sub>2,5</sub> , FEV <sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	57
Tabelle 23: Anzahl der begleitenden Therapien zur Behandlung der zystischen Fibrose im Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	58
Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	63
Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC .....	64
Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	64

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best supportive Care
CF	zystische Fibrose
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ELX	Elexacaftor
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
FEV <sub>1</sub>	Forced expiratory Volume in one Second (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
FDA	U. S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVA	Ivacaftor
KI	Konfidenzintervall
LCI	Lung Clearance Index
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MF	Minimalfunktion
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
TEZ	Tezacaftor
UE	unerwünschtes Ereignis



## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit Ivacaftor sowie der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Ivacaftor mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis der Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Die Dossiers wurde dem IQWiG am 08.02.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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

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

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA

veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit Ivacaftor sowie der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Ivacaftor mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis der Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Die Dossiers wurden dem IQWiG am 08.02.2022 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor (nachfolgend Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor genannt) im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 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.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen	BSC <sup>b</sup>
<p>a. Dargestellt ist 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 (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion</p>	

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

### **Studienpool und Studiendesign**

Für die Nutzenbewertung wird die Studie VX19-445-116 zum direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC herangezogen.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel dieses Gens eine MF-Mutation aufweisen. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings ein forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV<sub>1</sub>) von  $\geq 70\%$  des standardisierten Normwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße, sowie einen Lung Clearance Index (LCI<sub>2,5</sub>)  $\geq 7,5$  aufweisen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer akuten oberen oder unteren Atemwegsinfektion, einer pulmonalen Exazerbation oder einer Infektion der Lunge mit Organismen, die mit einem schnelleren Abfall des pulmonalen Status assoziiert sind. Außerdem sollte die Basismedikation zur Behandlung der zystischen Fibrose innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Behandlung stabil beibehalten werden.

Insgesamt wurden in die Studie 121 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC oder Placebo + BSC zugeteilt.

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß den Fachinformationen mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor behandelt oder es wurde ein Placebo verabreicht. In beiden Studienarmen erfolgte jeweils zusätzlich eine begleitende Basistherapie.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des LCI<sub>2,5</sub>. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

### **Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der G-BA hat für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor zur Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

In der Studie VX19-445-116 sollte die bestehende symptomatische Therapie der Patientinnen und Patienten zeitgleich zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bzw. Placebo weitergeführt werden. Gemäß Studienprotokoll sollte die Begleitmedikation ab 28 Tage vor Studienbeginn bis zum Ende der Studie stabil bleiben. Zudem war ein Einschlusskriterium der Studie, dass die Teilnehmerinnen und Teilnehmer bereit waren über den gesamten Studienzeitraum die mit der zystischen Fibrose assoziierte Begleitbehandlung stabil zu halten.

Aus den Angaben zur Vor- und Begleitbehandlung geht hervor, dass die Patientinnen und Patienten zum Studienbeginn Antibiotika, inhalative Medikation (einschließlich Kochsalzlösung), Verdauungsenzyme, Vitamine sowie Physiotherapie für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhielten. Detaillierte Angaben zur Anzahl der begleitenden Therapien im Studienverlauf für die unterschiedlichen Begleitmedikationen deuten zwar darauf hin, dass Anpassungen der antibiotischen Therapie im Studienverlauf stattgefunden haben. Aus den detaillierten Angaben zu weiteren Therapien lässt sich allerdings nicht ableiten, ob Anpassungen im Studienverlauf vorgenommen wurden, da der Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn bereits eine Behandlung mit inhalativer Medikation, Mukolytika oder Physiotherapie erhielt. Eine Zunahme der Anzahl der verabreichten Therapien im Studienverlauf geht aus den vorliegenden Angaben, abgesehen von den Antibiotika, für die weiteren Therapien nicht hervor. Aus den vorliegenden Daten lässt sich außerdem nicht entnehmen, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz bei medikamentöser sowie nicht medikamentöser Behandlung angepasst wurde. Außerdem ist unklar, ob und wie viele Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung im Verlauf der Studie abbrachen.

Zusammenfassend bleibt unklar, ob die in der Studie VX19-445-116 eingesetzte Begleitbehandlung eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC darstellt. Diese Einschätzung ergibt sich daraus, dass Angaben zur Therapieanpassung im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz der symptomatischen Therapie im Studienverlauf fehlen. Dies führt jedoch nicht zum Ausschluss der Studie. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse der Studie Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sind. Die beschriebenen Unklarheiten fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein.

### **Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial und das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten werden für die Studie VX19-445-116 als niedrig eingestuft.

Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse ist für die vorliegende Fragestellung aufgrund der oben beschriebenen Unklarheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie reduziert. Auf Basis der Studie VX19-445-116 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Pulmonale Exazerbationen*

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen (als UEs berichtet, erhoben mittels PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für pulmonale Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

#### *Schwerwiegende pulmonale Exazerbationen*

Für den Endpunkt schwerwiegende pulmonale Exazerbationen (als SUEs berichtet, erhoben mittels PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Symptomatik gemessen über den CFQ-R*

##### *Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome*

In den Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für die Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome des CFQ-R jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

##### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

##### *Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung*

In den Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen

dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung des CFQ-R kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Domäne soziale Einschränkungen*

In der Domäne soziale Einschränkungen zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Somit ergibt sich für die Domäne soziale Einschränkungen des CFQ R kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Nebenwirkungen*

##### *SUEs und Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

##### *Abdominalschmerz (PT, UEs)*

Für den Endpunkt Abdominalschmerz (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

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

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau der Ergebnisse ergeben sich ausschließlich positive Effekte von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC. Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, für den Endpunkt Abdominalschmerz ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit demselben Ausmaß.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

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

Tabelle 3: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen	BSC <sup>b</sup>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist 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 (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion</p>		

Das Ergebnis der Bewertung gilt gleichermaßen für Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor.

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



## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor (nachfolgend Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor genannt) im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 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.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen	BSC <sup>b</sup>
<p>a. Dargestellt ist 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 (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion</p>	

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA. Der pU gibt zudem an, dass alle Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, auch zusätzlich zu einer Therapie mit CFTR-Modulatoren, erhalten sollten. Dies ist sachgerecht.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (Stand zum 15.11.2021)
- bibliografische Recherchen zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 15.11.2021)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 15.11.2021)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 15.11.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 24.02.2022), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### Vom pU zusätzlich dargestellte Evidenz

Der pU stellt die Studien VX18-445-106 [3] und VX19-445-107 [4] als zusätzliche Evidenz unter „weitere Untersuchungen“ dar. Bei der Studie VX18-445-106 handelt es sich um eine 1-armige Studie, die vom pU für die Zulassung bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) vorgelegt wurde. In die Studie VX18-445-106 wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren eingeschlossen, die entweder homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen waren oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen waren und auf dem 2. Allel dieses Gens eine MF-Mutation aufwiesen. In der zugehörigen, noch laufenden Extensionsstudie VX19-445-107 hatten Patientinnen und Patienten aus Studie VX18-445-106 die Möglichkeit weitere 96 Wochen behandelt zu werden. Alle Patientinnen und Patienten in den Studien erhielten Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor. Da beide Studien keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen, werden diese Studien nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
VX19-445-116	nein	ja	nein	ja [5,6]	ja [7,8]	nein
a. Studie, für die der pU Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. BSC: Best supportive Care; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie VX19-445-116 herangezogen. Der Studienpool für RCTs stimmt mit dem des pU überein.

### 2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
VX19-445-116	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ heterozygoter F508del-Mutation und</li> <li>▪ MF-Mutation auf dem 2. Allel des CFTR-Gens und</li> <li>▪ FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) <math>\geq 70</math> % zum Zeitpunkt des Screenings und</li> <li>▪ LCI<sub>2,5</sub> <math>\geq 7,5</math> zum Zeitpunkt des Screenings</li> </ul>	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC (N = 60) Placebo + BSC (N = 61)	Screening: bis 28 Tage  Behandlung: 24 Wochen <sup>b</sup>  Nachbeobachtung: 28 Tage <sup>b</sup>	34 Zentren in Australien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Kanada, Niederlande, Schweiz, Spanien, Vereinigtes Königreich  06/2020–05/2021	primär: LCI <sub>2,5</sub> (absolute Veränderung) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten hatten die Möglichkeit nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlung, an der offenen Extensionsstudie VX20-445-119 teilzunehmen. Bei Teilnahme an der Extensionsstudie war eine Nachbeobachtung im Rahmen der Studie VX19-445-116 nicht erforderlich.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; LCI: Lung Clearance Index; MF: Minimalfunktion; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:  
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich
VX19-445-116	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor <sup>a</sup> , morgens, oral <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 75 mg/50 mg/100 mg (&lt; 30 kg Körpergewicht zu Screening)</li> <li>▫ 150 mg/100 mg/200 mg (≥ 30 kg Körpergewicht zu Screening)</li> </ul> + Ivacaftor, abends, oral <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ 75 mg (&lt; 30 kg Körpergewicht zu Screening)</li> <li>▫ 150 mg (≥ 30 kg Körpergewicht zu Screening)</li> </ul> + BSC <sup>b</sup>	Placebo <sup>a</sup> , morgens und abends, oral + BSC <sup>b</sup>
Dosisanpassungen waren nicht erlaubt <sup>a</sup>		
<b>Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ stabile Medikation zur Behandlung der zystischen Fibrose 28 Tage vor Studienbeginn bis Studienende</li> <li>▪ Prednison oder Prednisolon ≤ 10 mg dauerhaft, oder ≤ 60 mg für 5 Tage</li> </ul> <b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ moderate und starke CYP3A-Induktoren oder -Inhibitoren (außer Ciprofloxacin) innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn bis Studienende</li> <li>▪ CFTR-Modulatoren ausgenommen der Studienmedikation innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn bis Studienende</li> </ul>		
a. Bei Unterbrechung der Studienmedikation > 72 Stunden war das Fortsetzen der Studienmedikation nur bei klinisch stabilen Patientinnen und Patienten nach eingehender Untersuchung möglich. b. In der Studie wurde zusätzlich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bzw. Placebo Basismedikation zur Behandlung der zystischen Fibrose gegeben.		
BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; CYP: Cytochrome P450; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

## Studiendesign

Bei der Studie VX19-445-116 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel dieses Gens eine MF-Mutation aufweisen. Die Diagnose der zystischen Fibrose musste von der Prüffärztin bzw. dem Prüfarzt bestätigt werden, es ist jedoch unklar, welche Kriterien zur Diagnosestellung herangezogen wurden. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings zudem ein forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV<sub>1</sub>) von ≥ 70 % des standardisierten Normwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße, sowie einen Lung Clearance Index (LCI<sub>2,5</sub>) ≥ 7,5 aufweisen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer akuten oberen oder unteren Atemwegsinfektion, einer pulmonalen Exazerbation oder einer Infektion der Lunge mit Organismen, die mit einem schnelleren Abfall des pulmonalen Status assoziiert sind. Außerdem sollte die Basismedikation zur Behandlung der zystischen Fibrose innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Behandlung stabil beibehalten werden.

Insgesamt wurden in die Studie 121 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC (N = 60) oder Placebo + BSC (N = 61) zugeteilt.

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß den Fachinformationen [9,10] mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor behandelt oder es wurde ein Placebo verabreicht. In beiden Studienarmen erfolgte jeweils zusätzlich eine begleitende Basistherapie (siehe dazu Textabschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weiter unten).

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des LCI<sub>2,5</sub>. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsphase bestand für Patientinnen und Patienten die Möglichkeit an einer 1-armigen Extensionsstudie teilzunehmen.

### **Patientencharakteristika**

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Charakteristikum Kategorie	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC N = 60	Placebo + BSC N = 61
<b>VX19-445-116</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	9,1 (1,8)	9,2 (1,7)
Geschlecht [w / m], %	58 / 42	57 / 43
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	45 (75)	42 (69)
nicht erfasst gemäß lokalen Bestimmungen	11 (18)	18 (30)
weitere <sup>a</sup>	4 (7) <sup>b</sup>	1 (2) <sup>b</sup>
Region, n (%)		
Europa	43 (72 <sup>b</sup> )	49 (80 <sup>b</sup> )
andere (Kanada, Israel und Australien)	17 (28 <sup>b</sup> )	12 (20 <sup>b</sup> )
Körpergewicht [kg], MW (SD)	29,1 (7,6)	29,8 (8,6)
Körpergewicht [kg] zu Screening, n (%)		
< 30 kg	39 (65)	38 (62)
≥ 30 kg	21 (35)	23 (38)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], MW (SD)	16,3 (1,8)	16,1 (2,3)
Schweißchlorid-Konzentration [mmol/L], MW (SD)	102,8 (10,0)	102,6 (8,6)
LCI <sub>2,5</sub> zu Screening, MW (SD)	10,3 (2,2)	9,8 (2,0)
FEV <sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert zu Studienbeginn), n (%)		
< 70	4 (7)	10 (16)
≥ 70 bis ≤ 90	20 (33)	23 (38)
> 90	36 (60)	28 (46)
Therapieabbruch, n (%)	1(2 <sup>b</sup> )	0 (0)
Studienabbruch, n (%)	1(2 <sup>b</sup> )	0 (0)
a. umfasst schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, amerikanischer Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas, andere sowie mehrere Abstammungen		
b. eigene Berechnung		
BSC: Best supportive Care; BMI: Body-Mass-Index; ELX: Elexacaftor; FEV <sub>1</sub> : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; LCI: Lung Clearance Index; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TEZ: Tezacaftor; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Studienarmen weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren durchschnittlich ca. 9 Jahre alt. Die Körpergröße und das Körpergewicht bzw. der Body-Mass-Index (BMI) lagen im Mittel innerhalb des Normalbereichs.

Gemäß Einschlusskriterien der Studie VX19-445-116 sollten die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings ein FEV<sub>1</sub> von ≥ 70 (als % des standardisierten Normalwerts)

aufweisen. Dennoch wiesen einige Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn ein FEV<sub>1</sub> von < 70 % auf.

### **Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der G-BA hat für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor zur Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei wird BSC als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

In der Studie VX19-445-116 sollte die bestehende symptomatische Therapie der Patientinnen und Patienten zeitgleich zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bzw. Placebo weitergeführt werden. Gemäß Studienprotokoll sollte die Begleitmedikation ab 28 Tage vor Studienbeginn bis zum Ende der Studie stabil bleiben. Zudem war ein Einschlusskriterium der Studie, dass die Teilnehmerinnen und Teilnehmer bereit waren über den gesamten Studienzeitraum die mit der zystischen Fibrose assoziierte Begleitbehandlung stabil zu halten.

Aus den vorliegenden Informationen zur Vor- und Begleitbehandlung in der Studie geht hervor, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in der Studie sowohl zu Studienbeginn als auch während der Studie eine Begleitbehandlung zur symptomatischen Behandlung der zystischen Fibrose erhalten haben.

Tabelle 9 zeigt die Vor- und Begleitbehandlung der Patientinnen und Patienten in der Studie VX19-445-116.



Tabelle 9: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC		Placebo + BSC	
	Behandlung vor 1. Gabe der Studienmedikation n (%)	Begleitmedikation <sup>a</sup> n (%)	Behandlung vor 1. Gabe der Studienmedikation n (%)	Begleitmedikation <sup>a</sup> n (%)
<b>VX19-445-116</b>	<b>N = 60</b>		<b>N = 61</b>	
<b>Medikamentöse Behandlung</b>				
Antibiotika	22 (36,7) <sup>b</sup>	32 (53,3) <sup>b</sup>	19 (31,1) <sup>b</sup>	47 (77,0) <sup>b</sup>
intravenöse Antibiotika	0 (0)	1 (1,7) <sup>b</sup>	0 (0)	10 (16,4) <sup>b</sup>
inhalative Medikation	57 (95,0) <sup>b</sup>	57 (95,0) <sup>b</sup>	59 (96,7) <sup>b</sup>	59 (96,7) <sup>b</sup>
Mukolytika	54 (90,0) <sup>b</sup>	55 (91,7) <sup>b</sup>	58 (95,1) <sup>b</sup>	58 (95,1) <sup>b</sup>
Bronchodilatoren	41 (68,3) <sup>b</sup>	42 (70,0) <sup>b</sup>	47 (77,1) <sup>b</sup>	48 (78,7) <sup>b</sup>
inhalative Kochsalzlösung	46 (76,7) <sup>c</sup>	k. A.	46 (75,4) <sup>c</sup>	k. A.
Digestiva, inkl. Enzyme	57 (95,0) <sup>c</sup>	57 (95,0)	61 (100) <sup>c</sup>	61 (100)
Pankreatin	52 (86,7) <sup>c</sup>	52 (86,7)	53 (86,9) <sup>c</sup>	53 (86,9)
Pancrelipase	4 (6,7) <sup>c</sup>	4 (6,7)	7 (11,5) <sup>c</sup>	7 (11,5)
Vitamine	58 (96,7) <sup>c</sup>	59 (98,3)	61 (100) <sup>c</sup>	61 (100)
<b>Nicht medikamentöse Behandlung</b>				
Physiotherapie	44 (73,3) <sup>b</sup>	44 (73,3) <sup>b</sup>	49 (80,3) <sup>b</sup>	50 (82,0) <sup>b</sup>
<p>a. Summe der Patientinnen und Patienten, welche die Behandlung zum Studienbeginn erhielten und die diese während der Studie neu begannen. Es ist unklar, ob und wie viele Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung im Verlauf der Studie abbrachen.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einer Therapie innerhalb von 56 Tagen vor der 1. Gabe der Studienmedikation</p> <p>BSC: Best supportive Care; ELX: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TEZ: Tezacaftor</p>				

Aus den Angaben zur Vor- und Begleitbehandlung geht hervor, dass die Patientinnen und Patienten zum Studienbeginn Antibiotika, inhalative Medikation (einschließlich Kochsalzlösung), Verdauungsenzyme, Vitamine sowie Physiotherapie für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhielten.

Der pU legt darüber hinaus detaillierte Angaben zur Anzahl der begleitenden Therapien im Studienverlauf für die unterschiedlichen Begleitmedikationen vor (siehe Tabelle 23 in Anhang C). Diese Angaben deuten für die Behandlung mit Antibiotika darauf hin, dass Anpassungen im Studienverlauf stattgefunden haben. So erhielten im Interventionsarm 26 % und im Vergleichsarm 67 % der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine antibiotische Therapie erhielten, mindestens 1 Antibiotikum im Studienverlauf. Für den Einsatz von Bronchodilatoren geht aus den detaillierten Angaben nicht hervor, dass in größerem Umfang Patientinnen und Patienten während der Studie eine Behandlung neu begonnen haben.

Aus den Angaben zu weiteren Therapien lässt sich nicht ableiten, ob Anpassungen im Studienverlauf vorgenommen wurden, da der Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn bereits eine Behandlung mit inhalativer Medikation, Mukolytika oder Physiotherapie erhielt. Eine Zunahme der Anzahl der verabreichten Therapien im Studienverlauf geht aus den vorliegenden Angaben, abgesehen von den Antibiotika, für die weiteren Therapien nicht hervor. Aus den vorliegenden Daten lässt sich außerdem nicht entnehmen, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz bei medikamentöser sowie nicht medikamentöser Behandlung angepasst wurde. Außerdem ist unklar, ob und wie viele Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung im Verlauf der Studie abbrachen.

Zusammenfassend bleibt unklar, ob die in der Studie VX19-445-116 eingesetzte Begleitbehandlung eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC darstellt. Diese Einschätzung ergibt sich daraus, dass Angaben zur Therapieanpassung im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz der symptomatischen Therapie im Studienverlauf fehlen. Dies führt jedoch nicht zum Ausschluss der Studie. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse der Studie Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sind. Die beschriebenen Unklarheiten fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein (siehe Abschnitt 2.4.2).

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
VX19-445-116	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie VX19-445-116 als niedrig eingestuft.

## **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Der pU beschreibt, dass der überwiegende Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung war und die Studiendurchführung primär in spezialisierten europäischen oder nordamerikanischen Zentren erfolgte. Auch die Versorgung in Deutschland erfolgt nach Angabe des pU primär in spezialisierten Praxen und Krankenhausambulanzen. Weiter wurde die Studienmedikation zusätzlich zur medikamentösen sowie nicht medikamentösen Basistherapie der Patientinnen und Patienten verabreicht, was laut pU ebenfalls dem Vorgehen in der Versorgung dieser Patientinnen und Patienten in Deutschland entspricht. Darüber hinaus gibt der pU an, dass neben der überwiegend kaukasischen Abstammung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auch die weiteren Charakteristika der Studienpopulation für eine Übertragbarkeit sprechen. Insgesamt geht der pU von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aus.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte**

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - pulmonale Exazerbationen
  - schwerwiegende pulmonale Exazerbationen
  - Symptomatik gemessen anhand der Domänen zur Symptomatik des Instruments Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Instruments CFQ-R
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - Abbruch wegen UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich:  
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	Pulmonale Exazerbationen <sup>a</sup>	Schwerwiegende pulmonale Exazerbationen <sup>b</sup>	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	SUEs <sup>c</sup>	Abbruch wegen UEs <sup>c</sup>	Abdominalschmerz (PT, UEs)
VX19-445-116	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. Erhoben als „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (PT, UE); die Operationalisierung des PTs als unerwünschtes Ereignis ist mit der in vorherigen Nutzenbewertungen herangezogenen Operationalisierung „pulmonale Exazerbation“ vergleichbar, weshalb diese in der vorliegenden Nutzenbewertung hilfsweise als Morbiditätsempunkt herangezogen wird.</p> <p>b. Erhoben als „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (PT, SUE); die Operationalisierung des PTs als schwerwiegendes Ereignis ist mit der in vorherigen Nutzenbewertungen herangezogenen Operationalisierung „Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen“ vergleichbar, weshalb diese in der vorliegenden Nutzenbewertung hilfsweise als Morbiditätsempunkt herangezogen wird.</p> <p>c. ohne PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

Folgende Endpunkte werden in Anhang B ergänzend dargestellt:

- Lungenfunktion mittels  $LCI_{2,5}$ :

Der LCI ist ein Lungenfunktionsparameter, der als Maß für die Ventilationsinhomogenität verwendet wird [11]. Der  $LCI_{2,5}$  gibt die Anzahl an Lungenumsätzen an, die benötigt werden, um die Konzentration eines Markergases auf 2,5 % der Ausgangskonzentration zu senken. Der pU beschreibt, dass ein pathologisch erhöhter  $LCI_{2,5}$  diagnostisch und prognostisch relevant sei, da er mit hoher Zuverlässigkeit strukturelle Lungenschäden vorhersage und sowohl spätere Verschlechterungen der Lungenfunktion als auch die Exazerbationshäufigkeit anzeigen könne. Der pU bewertet den  $LCI_{2,5}$  daher als unmittelbar patientenrelevant.

Relevant für die Nutzenbewertung sind die mit der Veränderung des  $LCI_{2,5}$  verbundenen für Patientinnen und Patienten spürbaren Symptome, die direkt in der Studie erhoben wurden. Der pU legt zudem keine Quellen vor, aus denen hervorgeht, dass der  $LCI_{2,5}$  als valider Surrogatendpunkt für einen patientenrelevanten Endpunkt betrachtet werden kann. Der  $LCI_{2,5}$  wird daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Lungenfunktion mittels FEV<sub>1</sub>:

Der Endpunkt FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) ist ein Lungenfunktionsparameter. Relevant für eine Nutzenbewertung sind die mit der Veränderung des FEV<sub>1</sub> verbundenen für Patientinnen und Patienten spürbaren Symptome oder die dadurch bedingte eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, die direkt in den Studien erhoben wurden.

Der pU betrachtet, wie schon in vorherigen Dossiers zur Bewertung von CFTR-Modulatoren, den FEV<sub>1</sub> als Surrogat für die mit zystischer Fibrose assoziierte Mortalität (siehe z. B. [12]). Dabei wurde in den vom pU zitierten Quellen die Surrogatvalidität des FEV<sub>1</sub> nicht vorgebracht. In seinem aktuellen Dossier zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor benennt er keine neuen Aspekte. Für eine ausführliche Begründung, warum der Endpunkt FEV<sub>1</sub> nicht als valider Surrogatendpunkt für die Mortalität betrachtet werden kann, siehe beispielsweise die Dossierbewertung A19-70 zum Wirkstoff Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor [13].

- BMI und z-Score des BMI:

Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI hat für die vorliegende Indikation eine große Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Der pU untersucht in seiner Bewertung den BMI als Maß für den Entwicklungszustand beziehungsweise als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patientinnen und Patienten.

In der vorliegenden Situation ergibt sich die Bedeutung des BMI als Maß für eine Malnutrition nicht unmittelbar, da der mittlere BMI der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie VX19-445-116 sowohl zu Therapiebeginn als auch nach 24 Wochen Behandlung im Normalbereich liegt.

### **Endpunkt schwere UEs (Grad 3 oder 4)**

Alle in der Studie aufgetretenen UEs wurden von der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt in Schweregrade eingeteilt. Innerhalb des Studienprotokolls finden sich allerdings diskrepante Angaben dazu, nach welchen Kriterien diese Einteilung erfolgen sollte. So wird im Studienprotokoll auf ein Dokument mit Hinweisen der U. S. Food and Drug Administration (FDA) zur Schweregradeinteilung von UEs für Impfstoffstudien verwiesen [14]. Im Weiteren wird dann jedoch beschrieben, dass Ereignisse mit Schweregrad 4 und 5 gemäß Einteilung nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) als lebensbedrohlich angesehen werden und berücksichtigt werden sollte, dass die Referenzbereiche der CTCAE unter Umständen nicht auf Kinder übertragbar sind. In Modul 4 A des Dossiers gibt der pU wiederum an, dass der Schweregrad durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt beurteilt wurde.

Die Schweregradeinteilung gemäß CTCAE wurde zwar für die Erfassung der Schweregrade von UEs in onkologischen Indikationen entwickelt, ist allerdings auch im vorliegenden Anwendungsgebiet als Operationalisierung von schweren UEs einsetzbar. Die Schweregradeinteilung von UEs für Impfstoffstudien gemäß des FDA Dokuments [14] ist

dagegen für das vorliegenden Anwendungsgebiet nicht geeignet. Da unklar bleibt, ob die aufgetretenen UEs von der Prüffärztin bzw. dem Prüffarzt, gemäß einer Einteilung für Impfstoffstudien oder gemäß CTCAE bewertet wurden, wird der Endpunkt schwere UEs (Grad 3 oder 4) nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Unabhängig davon auf welcher Basis die Einschätzung erfolgte, traten im Studienverlauf in beiden Studienarmen bei jeweils 2 Patientinnen und Patienten schwere UEs (Grad 3 oder 4) auf.

## 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität	Pulmonale Exazerbationen <sup>a</sup>	Schwerwiegende pulmonale Exazerbationen <sup>b</sup>	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	SUEs <sup>c</sup>	Abbruch wegen UEs <sup>c</sup>	Abdominalschmerz (PT, UEs)
VX19-445-116	N	N	N	N	N	N	N	N	N
<p>a. Erhoben als „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (PT, UE); die Operationalisierung des PTs als unerwünschtes Ereignis ist mit der in vorherigen Nutzenbewertungen herangezogenen Operationalisierung „pulmonale Exazerbation“ vergleichbar, weshalb diese in der vorliegenden Nutzenbewertung hilfsweise als Morbiditätsendpunkt herangezogen wird.</p> <p>b. Erhoben als „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (PT, SUE); die Operationalisierung des PTs als schwerwiegendes Ereignis ist mit der in vorherigen Nutzenbewertungen herangezogenen Operationalisierung „Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen“ vergleichbar, weshalb diese in der vorliegenden Nutzenbewertung hilfsweise als Morbiditätsendpunkt herangezogen wird.</p> <p>c. ohne PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>									

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten wird als niedrig eingestuft.

## Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt unklar, ob die in der Studie VX19-445-116 eingesetzte Begleitbehandlung eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC darstellt. Diese Einschätzung ergibt sich daraus, dass Angaben zur Therapieanpassung im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz der symptomatischen Therapie im Studienverlauf fehlen (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.3.2,

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie). Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher reduziert. Auf Basis der Studie VX19-445-116 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### 2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen, zusammen. Die Daten werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabellen zu häufigen UEs, häufigen SUEs und Abbruch wegen UEs inklusive des PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ sind in Anhang D dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>VX19-445-116 (Woche 24)</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	60	0 (0,0)	61	0 (0,0)	–
<b>Morbidität</b>					
pulmonale Exazerbationen <sup>b</sup>	60	1 (1,7)	61	16 (26,2)	0,06 [0,01; 0,46]; <0,001
schwerwiegende pulmonale Exazerbationen <sup>c</sup>	60	0 (0,0)	61	3 (4,9)	0,15 [0,01; 2,75]; 0,094 <sup>d</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt) <sup>e</sup>	60	48 (80,0)	61	54 (88,5)	–
SUEs <sup>e</sup>	60	4 (6,7)	61	6 (9,8)	0,68 [0,20, 2,28]; 0,569
Abbruch wegen UEs <sup>e</sup>	60	1 (1,7)	61	0 (0,0)	– <sup>f</sup> ; 0,367
Abdominalschmerz (PT, UEs)	60	5 (8,3)	61	17 (27,9)	0,30 [0,12; 0,76]; 0,006
<p>a. RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (eigene Berechnung, unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [15]).  b. erhoben über die UEs als „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (PT)  c. erhoben über die SUEs als „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ (PT)  d. eigene Berechnung: Es wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet.  e. ohne PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“  f. Effektschätzung und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar</p> <p>BSC: Best supportive Care; ELX: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	Endpunktkategorie	Endpunkt					
	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis Woche 24 MW (SE) <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis Woche 24 MW (SE) <sup>b</sup>	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
<b>VX19-445-116 (Woche 24)</b>							
<b>Morbidität</b>							
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik, Kinder [6 bis 11 Jahre]) <sup>d</sup>							
Atmungssystem	60	85,69 (11,69)	5,94 (1,61)	61	82,65 (14,13)	0,47 (1,59)	5,47 [0,98; 9,96]; 0,017 Hedges' g: 0,44 [0,08; 0,80]
gastrointestinale Symptome	60	78,33 (22,82)	6,85 (2,65)	61	74,86 (26,29)	-1,81 (2,62)	8,66 [1,24; 16,07]; 0,023 Hedges' g: 0,42 [0,06; 0,78]
Gewichtsprobleme	Domäne in Fragebogen für Kinder (6 bis 11 Jahre) nicht vorgesehen						
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik, Eltern- / Betreuer-Version [Kinder 6 bis 11 Jahre]; ergänzend dargestellt) <sup>d</sup>							
Atmungssystem	60	85,44 (13,75)	9,87 (1,58)	61	83,61 (15,33)	1,14 (1,56)	8,73 [4,31; 13,15]; < 0,001 Hedges' g: 0,71 [0,34; 1,08]
gastrointestinale Symptome	60	76,30 (20,91)	7,06 (1,92)	61	70,86 (20,40)	3,30 (1,91)	3,76 [-1,63; 9,15]; 0,170
Gewichtsprobleme	60	63,89 (36,97)	18,02 (3,83)	61	65,03 (36,22)	1,31 (3,79)	16,71 [6,00; 27,43]; 0,003 Hedges' g: 0,56 [0,20; 0,93]



Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis Woche 24 MW (SE) <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis Woche 24 MW (SE) <sup>b</sup>	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R, Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Kinder [6 bis 11 Jahre]) <sup>d</sup>							
körperliches Wohlbefinden	60	86,17 (13,58)	4,33 (1,57)	61	80,51 (22,69)	0,44 (1,55)	3,89 [-0,50; 8,28]; 0,082
Gefühlslage	60	78,06 (11,43)	4,36 (1,50)	61	76,74 (13,94)	1,83 (1,49)	2,53 [-1,68; 6,73]; 0,236
soziale Einschränkungen	60	65,74 (15,60)	3,23 (1,68)	61	67,62 (17,57)	-1,88 (1,66)	5,12 [0,43; 9,81]; 0,033 Hedges' g: 0,39 [0,03; 0,75]
Vitalität	Domäne in Fragebogen für Kinder (6 bis 11 Jahre) nicht vorgesehen						
Schul-schwierigkeiten	Domäne in Fragebogen für Kinder (6 bis 11 Jahre) nicht vorgesehen						
Körperbild	60	84,63 (20,87)	8,39 (2,19)	61	84,34 (20,32)	4,45 (2,16)	3,94 [-2,18; 10,06]; 0,205
Essstörungen	60	81,67 (23,13)	7,76 (2,16)	61	79,60 (23,15)	2,70 (2,14)	5,06 [-0,97; 11,10]; 0,099
Therapiebelastung	60	72,22 (18,69)	3,11 (2,03)	61	74,13 (20,26)	3,21 (2,01)	-0,09 [-5,77; 5,58]; 0,974
subjektive Gesundheits-einschätzung	Domäne in Fragebogen für Kinder (6 bis 11 Jahre) nicht vorgesehen						

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis Woche 24 MW (SE) <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung bis Woche 24 MW (SE) <sup>b</sup>	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<i>gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R, Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Eltern- / Betreuer-Version [Kinder 6 bis 11 Jahre]; ergänzend dargestellt)<sup>d</sup></i>							
<i>körperliches Wohlbefinden</i>	60	90,49 (10,88)	2,06 (1,30)	61	85,31 (16,45)	-1,14 (1,28)	3,21 [-0,42; 6,83]; 0,083
<i>Gefühlslage</i>	60	85,22 (10,57)	1,53 (1,33)	61	82,84 (16,12)	-0,23 (1,31)	1,76 [-1,94; 5,47]; 0,348
<i>soziale Einschränkungen</i>	<i>Domäne in Fragebogen für Eltern / Betreuer nicht vorgesehen</i>						
<i>Vitalität</i>	60	74,11 (13,05)	3,56 (1,51)	61	70,82 (16,29)	0,43 (1,50)	3,13 [-1,10; 7,36]; 0,146
<i>Schul-schwierigkeiten<sup>e</sup></i>	60	80,83 (17,58)	2,09 (1,83)	61	78,96 (18,42)	0,78 (1,81)	1,31 [-3,80; 6,43]; 0,612
<i>Körperbild</i>	60	78,70 (19,55)	7,77 (1,92)	61	81,24 (22,18)	2,15 (1,90)	5,62 [0,27; 10,98]; 0,040
							<i>Hedges' g:</i> 0,38 [0,02; 0,74]
<i>Essstörungen</i>	58	79,31 (23,63)	5,81 (2,53)	61	76,23 (27,63)	1,89 (2,46)	3,92 [-3,11; 10,94]; 0,272
<i>Therapiebelastung</i>	60	59,26 (20,93)	6,61 (2,19)	61	60,11 (20,12)	2,41 (2,16)	4,20 [-1,92; 10,31]; 0,177
<i>subjektive Gesundheits-einschätzung</i>	60	77,96 (15,65)	5,28 (1,96)	61	70,31 (19,32)	3,05 (1,94)	2,23 [-3,25; 7,71]; 0,421
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. mittlere Änderung bis Woche 24 aus MMRM</p> <p>c. MMRM; adjustiert für LCI<sub>2,5</sub> und Körpergewicht zu Studienbeginn; zusätzlich Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell. Der Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf (bis Woche 24) gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.</p> <p>d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik / gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>e. vom pU in Modul 4 A als Rollenfunktion bezeichnet</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; ELX: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; LCI: Lung Clearance Index; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TEZ: Tezacaftor</p>							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.4.2).

## **Mortalität**

### ***Gesamtmortalität***

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Ellexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Morbidität**

### ***Pulmonale Exazerbationen***

#### *Operationalisierung*

Im Gegensatz zu den vom pU gesponserten Studien im Rahmen vorheriger Nutzenbewertungen, wurden die Endpunkte pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierung wegen pulmonalen Exazerbationen in der Studie VX19-445-116 nicht als Endpunkte zur Symptomatik operationalisiert und entsprechend in der Studie erhoben (zur Operationalisierung als Endpunkte zur Symptomatik siehe z. B. A20-83 [16]). Stattdessen liegen für die Studie VX19-445-116 ausschließlich Auswertungen zu Ereignissen vor, die mittels der Erhebung über UEs und SUEs des PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ erfasst wurden. Für die über die SUEs erfassten Ereignisse wird davon ausgegangen, dass hinreichend sicher die Ereignisse erfasst wurden, die auch über die bisher übliche Operationalisierung Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen erfasst wurden. Für die über die UE erfassten Ereignisse wird trotz einer bestehenden Unsicherheit bezüglich der erfassten Ereignisse, in der vorliegenden Datensituation aufgrund der Effektgröße davon ausgegangen, dass sich die Ergebnisse der Auswertungen nicht relevant von den bisher üblichen Auswertungen auf Basis der Definition als Endpunkt der Symptomatik unterscheiden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung legt der pU zudem ausschließlich Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis vor. Analysen basierend auf der Anzahl der Ereignisse pro Patient\*in/Jahr (Ereignisraten), die nicht nur das Auftreten, sondern auch die Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen berücksichtigen, liegen für die vorliegende Nutzenbewertung damit nicht vor. In der vorliegenden Datensituation wird allerdings davon ausgegangen, dass sich die Ergebnisse der vom pU vorgelegten Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis nicht relevant von Auswertungen auf Basis der Ereignisraten (Anzahl Ereignisse / Patient\*in\*Jahre) unterscheiden.

Insgesamt werden für die vorliegende Nutzenbewertung die vom pU vorgelegten Auswertungen über das relative Risiko zu den UEs und SUEs des PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen und schwerwiegende pulmonale Exazerbationen herangezogen.

## *Ergebnisse*

### *Pulmonale Exazerbationen*

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen (als UEs berichtet, erhoben mittels PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für pulmonale Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

### *Schwerwiegende pulmonale Exazerbationen*

Für den Endpunkt schwerwiegende pulmonale Exazerbationen (als SUEs berichtet, erhoben mittels PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## ***Symptomatik gemessen über den CFQ-R***

### *Operationalisierung*

Endpunkte der Symptomatik wurden in der Studie VX19-445-116 für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mittels der Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome des krankheitsspezifischen patientenberichteten Instruments CFQ-R unmittelbar bei den Kindern erhoben. Zusätzlich wurde in der Studie für diese Altersgruppe auch eine Eltern- / Betreuer-Version des CFQ-R eingesetzt, die neben den Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome auch die Domäne Gewichtsprobleme erfasst. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird die Patientenversion des Fragebogens herangezogen. Die Version für Eltern-/Betreuer wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Der pU legt neben stetigen Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen für den CFQ-R zusätzlich post hoc durchgeführte Analysen zu 15 % der Skalenspannweite gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts [17] vor (Responderanalysen zur Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte) und bezieht für die Domänen des CFQ-R beide Auswertungen in seine Ableitung des Zusatznutzens ein. Zu den Responderanalysen gibt der pU an, dass die Veränderung über 24 Wochen als das arithmetische Mittel aller Veränderungen des CFQ-R in der jeweiligen Domäne von Baseline bis Woche 24 definiert sei. Weitere Informationen zur Berechnung der Responderanalysen legt der pU nicht vor. Auf Basis der vorliegenden Angaben bleibt unklar ob bei den in den Responderanalysen als Responder erfassten Patientinnen und Patienten zu einzelnen oder mehreren Zeitpunkten im Studienverlauf oder zum Studienende die Responseschwelle für die Verbesserung überschritten wurde. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher die stetigen Auswertungen herangezogen. Die Ergebnisse der Responderanalysen sind konsistent mit den Ergebnissen der stetigen Auswertungen.

## *Ergebnisse*

### Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome

In den Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für die Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome des CFQ-R jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Ergebnisse der Eltern-/Betreuer-Version des CFQ-R zeigen für die Domäne Atmungssystem einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Dabei liegt das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Für die Domäne gastrointestinale Symptome der Eltern- / Betreuer zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### *Operationalisierung*

Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie VX19-445-116 für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mittels der Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung des krankheitsspezifischen patientenberichteten Instruments CFQ-R unmittelbar bei den Kindern erhoben. Zusätzlich wurde in der Studie für diese Altersgruppe auch eine Eltern- / Betreuer-Version des CFQ-R eingesetzt, die mit Ausnahmen der Domäne soziale Einschränkungen alle zuvor genannten Domänen, sowie die zusätzlichen Domänen Vitalität, Schulschwierigkeiten und subjektive Gesundheitseinschätzung erfasst. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird die Patientenversion des Fragebogens herangezogen. Die Version für Eltern- / Betreuer wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Der pU legt neben stetigen Auswertungen auf Basis von Mittelwertdifferenzen für den CFQ-R zusätzlich post hoc durchgeführte Analysen zu 15 % der Skalenspannweite gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts [17] vor (Responderanalysen zur Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte) und bezieht für die Domänen des CFQ-R beide Auswertungen in seine Ableitung des Zusatznutzens ein. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die stetigen Auswertungen herangezogen (zur Erläuterung siehe oben im Abschnitt zur Symptomatik gemessen über den CFQ-R). Die Ergebnisse der Responderanalysen sind konsistent mit den Ergebnissen der stetigen Auswertungen.

## *Ergebnisse*

### *Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung*

In den Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung des CFQ-R kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen der Eltern- / Betreuer-Version. Für die Domäne Körperbild zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Dabei liegt das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ .

### *Domäne soziale Einschränkungen*

In der Domäne soziale Einschränkungen zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Somit ergibt sich für die Domäne soziale Einschränkungen des CFQ-R kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Domäne ist in der Eltern- / Betreuer-Version des Fragebogens nicht vorgesehen.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### ***Abdominalschmerz (PT, UEs)***

Für den Endpunkt Abdominalschmerz (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

#### **2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

In der vorliegenden Bewertung wird folgender potenzieller Effektmodifikator betrachtet:

- Geschlecht (weiblich / männlich)

In der Studie VX19-445-116 waren a priori keine Subgruppenanalysen geplant. Im Dossier legt der pU Subgruppenanalysen zu allen Endpunkten der vorliegenden Nutzenbewertung vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

#### **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [17].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

##### **2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Domäne</b>	<b>IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Veränderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamt mortalität	0 % vs. 0 % –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
pulmonale Exazerbationen	1,7 % vs. 26,2 % RR: 0,06 [0,01; 0,46]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
schwerwiegende pulmonale Exazerbationen	0 % vs. 4,9 % RR: 0,15 [0,01; 2,75]; p = 0,094	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Symptomatik (CFQ-R-Domänen zur Symptomatik)</b>		
Atmungssystem	mittlere Veränderung: 5,94 vs. 0,47 MD: 5,47 [0,98; 9,96]; p = 0,017 Hedges' g: 0,44 [0,08; 0,80] <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
gastrointestinale Symptome	mittlere Veränderung: 6,85 vs. –1,81 MD: 8,66 [1,24; 16,07]; p = 0,023 Hedges' g: 0,42 [0,06; 0,78] <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R-Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)</b>		
körperliches Wohlbefinden	mittlere Veränderung: 4,33 vs. 0,44 MD: 3,89 [–0,50; 8,28]; p = 0,082	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlslage	mittlere Veränderung: 4,36 vs. 1,83 MD: 2,53 [–1,68; 6,73]; p = 0,236	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Einschränkungen	mittlere Veränderung: 3,23 vs. –1,88 MD: 5,12 [0,43; 9,81]; p = 0,033 Hedges' g: 0,39 [0,03; 0,75] <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	mittlere Veränderung: 8,39 vs. 4,45 MD: 3,94 [–2,18; 10,06]; p = 0,205	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen	mittlere Veränderung: 7,76 vs. 2,70 MD: 5,06 [–0,97; 11,10]; p = 0,099	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung	mittlere Veränderung: 3,11 vs. 3,21 MD: –0,09 [–5,77; 5,58]; p = 0,974	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt



Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Domäne	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Veränderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	6,7 % vs. 9,8 % RR: 0,68 [0,20, 2,28]; p = 0,569	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	1,7 % vs. 0 % RR: –; p = 0,367	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abdominalschmerz (PT, UEs)	8,3 % vs. 27,9 % RR: 0,30 [0,12, 0,76]; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <sup>d</sup> KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub> bzw. KI<sub>u</sub>)</p> <p>c. Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>d. Es ist fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; ELX: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; PT: bevorzugter Begriff; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ pulmonale Exazerbationen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <sup>a</sup> : ▪ Abdominalschmerz (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	–
<p>a. Es ist fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

In der Gesamtschau der Ergebnisse ergeben sich ausschließlich positive Effekte von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC. Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, für den Endpunkt Abdominalschmerz ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit demselben Ausmaß.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen	BSC <sup>b</sup>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist 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 (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion</p>		

Das Ergebnis der Bewertung gilt gleichermaßen für Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der Studie VX19-445-116 einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

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

### 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

#### 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

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

Die zystische Fibrose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet charakterisiert er korrekt gemäß den Fachinformationen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [10] bzw Ivacaftor [9]. Demnach wird Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor angewendet zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation tragen.

##### 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

##### 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte (siehe Tabelle 18):

Tabelle 18: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Anzahl der lebenden Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Register <sup>a</sup> im Alter von 6 bis 11 Jahren mit Verlaufsdaten im Jahr 2020, davon	903
	mit einer Genotypisierung, davon	899
	mit einer heterozygoten F508del-Mutation, davon	381
	mit eine MF-Mutation auf dem 2. Allel	264
2	GKV-Zielpopulation (Anteil: 88,14 %)	233

a. Deutsches Mukoviszidose-Register  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MF: Minimalfunktion; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### **Schritt 1: Anzahl der lebenden Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation tragen**

Der pU zitiert einen Bericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers (Stichtag 12.07.2021, Berichtsjahr 2020) [18] zu einer von ihm gestellten Registeranfrage. Dort wird angegeben, dass 903 lebende Patientinnen und Patienten im Jahr 2020 mit zystischer Fibrose im Register mit Verlaufsdaten im Alter von 6 bis 11 Jahren identifiziert wurden. Davon ist eine Anzahl von 899 genotypisiert [18]. Davon wiederum hat eine Anzahl von 381 eine F508del-Mutation und auf dem anderen Allel eine weitere Mutation, die keine F508del-Mutation ist (F508del heterozygot) [18]. Nochmals davon trägt eine Anzahl von 264 eine MF-Mutation auf dem 2. Allel [18].

### **Schritt 2: GKV-Zielpopulation**

Ausgehend von einem GKV-Anteil von 88,14 % [19,20] berechnet der pU 233 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren in der GKV-Zielpopulation, die eine heterozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen.

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

Die vom pU errechnete Anzahl von 233 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Zwar ist das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist das methodische Vorgehen bezüglich des Schritts 1 nicht adäquat:

Der pU zieht die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus einem Ergebnisbericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers heran [18]. Für das Berichtsjahr 2020 umfasst das Kollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers 6648 Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung [21]. Maßgeblich wäre stattdessen auf die Anzahl aller lebender oder im Referenzjahr verstorbener Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland Bezug zu nehmen. Hierzu sind auch diejenigen zu zählen, für die im Deutschen Mukoviszidose-Register keine Verlaufsdaten und keine aktuellen Einwilligungserklärungen vorliegen. Für diese Grundgesamtheit hat der pU im Rahmen eines früheren Verfahrens nach § 35a Abs. 1 SGB V zu Lumacaftor/Ivacaftor aus dem Jahr 2015 die Anzahl aller bis zum 31.12.2012 jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten (n = 8042) verwendet [22]. Zwar liegt im Berichtsband 2020 des Deutschen Mukoviszidose-Registers keine Angabe zur Anzahl aller jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten vor. Jedoch ist gemäß der Website des Mukoviszidose e. V. (Mitherausgeber des Berichtsbands) [23] von einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen [24].

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht von einer gleichbleibenden Inzidenz und einer langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten aus. Für 2022 bis 2026 geht er von einer leicht steigenden Prävalenz aus. Dies basiert laut pU auf einer jährlichen Steigerung der Zahl der im

Register registrierten Betroffenen um etwa 3,9 % (259 Patientinnen und Patienten entsprechend). Diese Steigerung basiert auf der linearen Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2015 bis 2020 im Deutschen Mukoviszidose-Register [21,25-27] ermittelt hat.

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

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 19 in Verbindung mit Tabelle 20.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Die Angaben zu den Kosten im Abschnitt 3.2 und Abschnitt 4.4 gelten gleichermaßen für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor [10] sowie für Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [9].

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor behandelt werden, zusätzlich BSC erhalten. Dadurch fallen bei der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor zusätzliche Kosten für BSC an. Im Folgenden werden nur die Kosten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor [9,10] bewertet. Die Kosten von BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [9,10].

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [9,10].

Gemäß Fachinformationen [9,10] sind für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von < 30 kg morgens 2 Tabletten mit jeweils 37,5 mg Ivacaftor / 25 mg Tezacaftor / 50 mg Elexacaftor und abends 1 Tablette mit 75 mg Ivacaftor zu verabreichen. Bei einem Körpergewicht von  $\geq 30$  kg sind morgens 2 Tabletten mit jeweils 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor und abends 1 Tablette mit 150 mg Ivacaftor zu verabreichen.

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

Die Angaben des pU zu den Kosten geben für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 75 mg/50 mg/100 mg und Ivacaftor (75 mg/Tablette und 150 mg/Tablette) korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2022 wieder. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 37,5 mg/25 mg/50 mg wurde zum 01.02.2022 erstmalig gelistet. Die Angaben des pU zu den Kosten entsprechen ebenfalls der Lauer-Taxe.

Für Ivacaftor 75 mg/Tablette und 150 mg/Tablette legt der pU jeweils die Packung zu je 28 Filmtabletten zugrunde. Für Ivacaftor 150 mg/Tablette ist eine etwas wirtschaftlichere Packung mit 56 Filmtabletten verfügbar.

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

Der pU gibt für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Die Jahrestherapiekosten für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor betragen laut den Angaben des pU 239 532,81 € pro Patientin bzw. Patient. Die Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten sind für ein Körpergewicht < 30 kg plausibel und liegen für ein Körpergewicht  $\geq 30$  kg in plausibler Größenordnung, da der pU nicht die geringfügig wirtschaftlichere Packung von IVA zugrunde legt.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass sukzessive alle noch infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor behandelt werden könnten. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß den Fachinformationen [9,10] ergeben.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

#### Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen.

#### Ivacaftor

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

Ivacaftor-Tabletten werden angewendet: im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen haben.

#### Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei für beide Wirkstoffkombinationen Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen.

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

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen	BSC <sup>b</sup>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist 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 (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion</p>		

Das Ergebnis der Bewertung gilt gleichermaßen für Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor.

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

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

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
IVA/TEZ/ELX + IVA	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen	233	Die Angaben des pU stellen in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar.
<p>a. Angabe des pU            CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; ELX: Elexacaftor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IVA: Ivacaftor; MF: Minimalfunktion; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TEZ: Tezacaftor</p>			



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

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
IVA/TEZ/ELX + IVA <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen	156 562,19 + 82 970,63	–	–	239 532,81	Die Angaben des pU zu den Kosten von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA pro Patientin bzw. Patient sind für ein Körpergewicht < 30 kg plausibel und liegen für ein Körpergewicht ≥ 30 kg in plausibler Größenordnung, da der pU nicht die geringfügig wirtschaftlichere Packung von IVA zugrunde legt.
BSC		patientenindividuell unterschiedlich				Die Angaben des pU sind plausibel.

a. Angaben des pU  
b. Es entstehen zusätzliche Kosten für eine Behandlung mit BSC. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; ELX: Elexacaftor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IVA: Ivacaftor; MF: Minimalfunktion; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TEZ: Tezacaftor

Die Angaben in der Tabelle 21 zu den Kosten gelten gleichermaßen für Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor.

## 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

### Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

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

*„Die folgenden Angaben aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) für IVA/TEZ/ELX gelten für alle Anwendungsgebiete.*

#### 4.1 Anwendungsgebiete

*Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).*

#### 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 der SmPC).*

#### Dosierung

*Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren sollen entsprechend den Dosisangaben in Tabelle 1-20 behandelt werden.*

*Tabelle 1-20: Dosierungsempfehlung für Patienten ab 6 Jahren*

<b>Alter</b>	<b>Morgendosis</b>	<b>Abenddos</b>
<i>6 bis &lt; 12 Jahre mit einem Körpergewicht &lt; 30 kg</i>	<i>Zwei Tabletten mit jeweils 37,5 mg Ivacaftor /25 mg Tezacaftor / 50 mg Elexacaftor</i>	<i>Eine Tablette mit 75 mg Ivacaftor</i>
<i>6 bis &lt; 12 Jahre mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg</i>	<i>Zwei Tabletten mit jeweils 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor</i>	<i>Eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor</i>
<i>≥ 12 Jahre</i>	<i>Zwei Tabletten mit jeweils 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor</i>	<i>Eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor</i>

*Die Morgen- und Abenddos* sollen zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit im Abstand von ungefähr 12 Stunden eingenommen werden (siehe Art der Anwendung).

#### Versäumte Dosis

*Wenn seit der letzten versäumten Morgen- oder Abenddos* höchstens 6 Stunden vergangen sind, soll der Patient die versäumte Dosis baldmöglichst einnehmen und die Einnahme nach

dem ursprünglichen Behandlungsplan fortsetzen. Wenn mehr als 6 Stunden vergangen sind seit:

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

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

#### Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Fluconazol, Erythromycin, Verapamil) oder starken CYP3A-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin und Clarithromycin) ist die Dosis entsprechend den Angaben in Tabelle 1-21 zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der SmPC).

Tabelle 1-21: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren

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

### **Besondere Patientengruppen**

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der SmPC).

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 Kaftrio 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 1-22).

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 Kaftrio behandelt werden.

Für Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) werden keine Dosisanpassungen empfohlen (siehe Tabelle 1-22) (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2 der SmPC).

Tabelle 1-22: Anwendungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kaftrio in Kombination mit Ivacaftor bei Kindern im Alter unter 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

***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 der SmPC).*

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

***4.3 Gegenanzeigen***

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

## **Ivacaftor**

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

*„Die folgenden Angaben aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) für Ivacaftor (zuzüglich IVA/TEZ/ELX) gelten für alle Anwendungsgebiete.*

### **4.1 Anwendungsgebiete**

*Kalydeco-Tabletten werden angewendet:*

- *als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der SmPC).*
- *im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.*
- *im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen haben (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).*

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

*Kalydeco sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der zystischen Fibrose verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen einer indizierten Mutation des CFTR-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen, bevor mit der Behandlung begonnen wird (siehe Abschnitt 4.1 der SmPC). Die Phase der mit der R117H-Mutation identifizierten Poly-T-Variante sollte entsprechend den vor Ort geltenden klinischen Empfehlungen bestimmt werden.*

### **Dosierung**

*Die Dosierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren sollte entsprechend den Angaben in Tabelle 1-20 erfolgen.*

Tabelle 1-20: Dosierungsempfehlungen

	<b>Morgens</b>	<b>Abends</b>
<b>Ivacaftor als Monotherapie</b>		
6 Jahre und älter, $\geq 25$ kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
<b>Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor</b>		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg	Eine Tablette Ivacaftor 75 mg
6 Jahre bis < 12 Jahre, $\geq 30$ kg	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
<b>Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor</b>		
6 bis < 12 Jahre, < 30 kg	Zwei Tabletten Ivacaftor 37,5 mg/Tezacaftor 25 mg/Elexacaftor 50 mg	Eine Tablette Ivacaftor 75 mg
6 bis < 12 Jahre, $\geq 30$ kg	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
12 Jahre und älter	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg

Die Morgen- und Abenddosis ist im Abstand von etwa 12 Stunden mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen (siehe Art der Anwendung).

#### Versäumte Dosis

Wenn seit der versäumten Morgen- oder Abenddosis höchstens 6 Stunden vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, die Dosis so bald wie möglich einzunehmen und dann die nächste Dosis zum regulär geplanten Zeitpunkt einzunehmen. Wenn mehr als 6 Stunden seit dem üblichen Einnahmezeitpunkt der Dosis vergangen sind, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten.

Patienten, die Kalydeco im Rahmen einer Kombinationsbehandlung erhalten, ist zu raten, nicht mehr als eine Dosis eines der beiden Arzneimittel gleichzeitig einzunehmen.

#### Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren, entweder als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, ist die Dosis zu reduzieren (siehe Tabelle 1-21 zu den Dosierungsempfehlungen). Die Dosierungsintervalle sind entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der SmPC).

Tabelle 1-21: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren

	<b>Mäßige CYP3A-Inhibitoren</b>	<b>Starke CYP3A-Inhibitoren</b>
<b>Ivacaftor als Monotherapie</b>		
6 Jahre und älter, $\geq 25$ kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis.
<b>Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor</b>		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Abwechselnd jeden Morgen: eine Tablette Tezacaftor 50 mg/ Ivacaftor 75 mg am ersten Tag eine Tablette Ivacaftor 75 mg am nächsten Tag. Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/ Ivacaftor 75 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis.
6 Jahre bis < 12 Jahre, $\geq 30$ kg	Abwechselnd jeden Morgen: eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg einmal täglich am ersten Tag eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag. Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis.	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis.
12 Jahre und älter	Abwechselnd jeden Morgen: eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg am ersten Tag eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag. Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis
<b>Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor</b>		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Abwechselnd jeden Morgen: zwei Tabletten Ivacaftor 37,5 mg/Tezacaftor 25 mg/Elexacaftor 50 mg am ersten Tag eine Tablette Ivacaftor 75 mg am nächsten Tag. Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis.	Zwei Tabletten Ivacaftor 37,5 mg/Tezacaftor 25 mg/ Elexacaftor 50 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis
6 Jahre bis < 12 Jahre, $\geq 30$ kg	Abwechselnd jeden Morgen: zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg am ersten Tag eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag. Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis.	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von etwa 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis
12 Jahre und älter	Abwechselnd jeden Morgen: zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg am ersten Tag eine Tablette Ivacaftor 150 mg am nächsten Tag Die täglich alternierende Tabletteneinnahme ist fortzusetzen. Keine Abenddosis	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg zweimal wöchentlich am Morgen, im Abstand von ungefähr 3 bis 4 Tagen. Keine Abenddosis



## ***Besondere Patientengruppen***

### *Ältere Patienten*

*Über die Behandlung von älteren Patienten mit Ivacaftor (als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung) sind nur sehr wenige Daten verfügbar. Eine Dosisanpassung speziell für diese Patientengruppe ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der SmPC).*

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

*Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz wird zur Vorsicht geraten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der SmPC)*

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

*Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung bei Ivacaftor als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung erforderlich.*

*Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) soll die Dosis von Ivacaftor als Monotherapie auf 150 mg einmal täglich reduziert werden.*

*Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) soll die Dosis von Ivacaftor als Monotherapie auf 150 mg jeden zweiten Tag oder weniger häufig reduziert werden.*

*Bei Anwendung als Abenddosis im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor sind die Dosierungsempfehlungen in Tabelle 1-22 zu beachten.*

Tabelle 1-22: Dosierungsempfehlungen für Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion

	<b>Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)</b>	<b>Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)</b>
<b>Ivacaftor als Monotherapie</b>		
6 Jahre und älter, $\geq 25$ kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen. Keine Abenddosis.	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Bei Anwendung: eine Tablette Ivacaftor 150 mg am Morgen jedes zweiten Tages oder weniger häufig einnehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.
<b>Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor</b>		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/ Ivacaftor 75 mg einmal täglich am Morgen. Keine Abenddosis.	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Bei Anwendung: eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einnehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.
6 Jahre bis < 12 Jahre, $\geq 30$ kg	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen. Keine Abenddosis.	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Bei Anwendung: eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einnehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen. Keine Abenddosis.	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Bei Anwendung: eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einnehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis.

	<b>Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)</b>	<b>Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)</b>
<b>Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor</b>		
6 Jahre bis < 12 Jahre, < 30 kg	Die Anwendung wird nicht empfohlen. Die Anwendung sollte nur erwogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Im Anwendungsfall: abwechseln zwischen zwei Tabletten Ivacaftor 37,5 mg/Tezacaftor 25 mg/ Elexacaftor 50 mg und einer Tablette Ivacaftor 37,5 mg/ Tezacaftor 25 mg/ Elexacaftor 50 mg an alternierenden Tagen. Keine Abenddosis.	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.*
6 Jahre bis < 12 Jahre, ≥ 30 kg	Die Anwendung wird nicht empfohlen. Die Anwendung sollte nur erwogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Im Anwendungsfall: abwechseln zwischen zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg und einer Tablette Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg an alternierenden Tagen. Keine Abenddosis.	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.*
12 Jahre und älter	Die Anwendung wird nicht empfohlen. Die Anwendung sollte nur erwogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt.* Im Anwendungsfall: abwechseln zwischen zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg und einer Tablette Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg an alternierenden Tagen. Keine Abenddosis.	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.*
• Siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der SmPC		

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor bei Kindern unter 4 Monaten als Monotherapie, in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern unter 6 Jahren oder in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten unter 6 Jahren mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen vor. Zurzeit vorliegende Daten bei Patienten ab 6 Jahren werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 der SmPC beschrieben.

***Art der Anwendung***

*Zum Einnehmen.*

*Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerkaut, zerkleinert oder zerbrochen werden, denn es liegen derzeit keine klinischen Daten vor, die andere Arten der Anwendung unterstützen.*

*Ivacaftor-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.*

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

***4.3 Gegenanzeigen***

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC genannten sonstigen Bestandteile.“*

## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(12): 1522-1532. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.202102-0509OC>.
4. Vertex Pharmaceuticals. Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older [online]. 2022 [Zugriff: 25.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183790>.
5. Vertex Pharmaceuticals. A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF); study VX19-445-116; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
6. Vertex Pharmaceuticals. A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF); study VX19-445-116; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2021.
7. Vertex Pharmaceuticals. A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353817>.
8. Vertex Pharmaceuticals. A Phase 3b, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 Through 11 Years of Age Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Minimal Function Mutation (F/MF) [online]. [Zugriff: 15.03.2022]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-003554-86](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003554-86).
9. Vertex. Kalydeco 75 mg Filmtabletten; Kalydeco 150 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 09.02.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

10. Vertex. Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten; Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 09.02.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. Husemann K, Kohlhäufel M. Lung clearance index - Messung und Anwendung. Pneumologie 2015; 12(6): 490-499. <https://dx.doi.org/10.1007/s10405-015-0004-3>.
12. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Ivacaftor (Kalydeco); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 19.04.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/585/#dossier>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 19.04.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a19-70\\_ivacaftor\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-70_ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
14. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry; Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials [online]. 2007 [Zugriff: 04.04.2022]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/UCM091977.pdf>.
15. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
16. 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: 16.04.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-83\\_ivacaftor\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-83_ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
18. Statistical Consulting Data Science. Mukoviszidose Registeranfrage Vertex. Mutationen bei Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren. 2021.
19. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln\_KF21Bund\_Juli 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2021Bund\\_Juli\\_2021.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf).

20. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). Bevölkerungsstand zum 30.06.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 22.12.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
21. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 30.11.2021]. URL: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/Berichtsband\\_2020.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/Berichtsband_2020.pdf).
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / Ivacaftor – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 19.04.2022]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g15-14\\_lumacaftor-ivacaftor\\_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf](https://www.iqwig.de/download/g15-14_lumacaftor-ivacaftor_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf).
23. Mukoviszidose - Bundesverband Cystische Fibrose. Was ist Mukoviszidose / Cystische Fibrose? [online]. 2022 [Zugriff: 16.03.2022]. URL: <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation) – Addendum zu den Aufträgen G20-18, G20-20, A20-77, A20-83 [online]. 2021 [Zugriff: 03.04.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g21-03\\_ivacaftor\\_addendum-zu-den-auftraegen-g20-18-g20-20-a20-77-a20-83\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g21-03_ivacaftor_addendum-zu-den-auftraegen-g20-18-g20-20-a20-77-a20-83_v1-0.pdf).
25. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 30.11.2021]. URL: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband\\_2017.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2017.pdf).
26. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018 [online]. 2019 [Zugriff: 30.11.2021]. URL: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband\\_2018.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf).
27. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 14.12.2021]. URL: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband\\_2019.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2019.pdf).

**Anhang A Suchstrategien****Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

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

<b>Suchstrategie</b>
(ivacaftor OR VX-770) AND (tezacaftor OR VX-661) AND (elexacaftor OR VX-445)

**2. *EU Clinical Trials Register****Anbieter: European Medicines Agency*

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

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

**3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal****Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

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



**Anhang B Ergebnisse für die Endpunkte LCI<sub>2,5</sub>, FEV<sub>1</sub> und BMI**

Tabelle 22 Ergebnisse für die Endpunkte LCI<sub>2,5</sub>, FEV<sub>1</sub> (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 24 MW (SE)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 24 MW (SE)	
<b>VX19-445-116</b>							
<b>Morbidität</b>							
LCI <sub>2,5</sub> <sup>c</sup> (absolute Veränderung)	60	10,26 (2,22)	-2,29 (0,16) <sup>d</sup>	61	9,75 (1,95)	-0,02 (0,16) <sup>d</sup>	-2,26 [-2,71; -1,81]; < 0,001 <sup>e</sup>
FEV <sub>1</sub> <sup>f</sup> (absolute Veränderung)	59	91,41 (13,83)	9,48 (1,46) <sup>d</sup>	59	87,20 (15,84)	-1,53 (1,46) <sup>d</sup>	11,01 [6,89; 15,12]; < 0,001 <sup>e</sup>
BMI ([kg/m <sup>2</sup> ], absolute Veränderung)	59	16,33 (1,84)	0,92 (0,10) <sup>g</sup>	59	16,11 (2,32)	0,26 (0,10) <sup>g</sup>	0,66 [0,37; 0,95]; < 0,001 <sup>h</sup>
BMI (altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung)	59	-0,17 (0,85)	0,31 (0,05) <sup>g</sup>	59	-0,39 (0,92)	0,03 (0,05) <sup>g</sup>	0,28 [0,14; 0,41]; < 0,001 <sup>h</sup>
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MMRM; adjustiert für LCI<sub>2,5</sub> und Körpergewicht zu Studienbeginn; zusätzlich Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte im Modell. Nicht für die Schätzung des LCI<sub>2,5</sub> und FEV<sub>1</sub> berücksichtigt wurden die Werte zu Tag 15.</p> <p>c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>d. mittlere Änderung bis Woche 24: MW (SE) aus MMRM</p> <p>e. Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf (bis Woche 24) gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.</p> <p>f. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>g. Änderung zu Woche 24: MW (SE) aus MMRM</p> <p>h. Effekt stellt den Unterschied der Änderungen von Studienbeginn zu Woche 24 zwischen den Behandlungsgruppen dar.</p> <p>BSC: Best supportive Care; BMI: Body-Mass-Index; ELX: Elexacaftor; FEV<sub>1</sub>: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; LCI: Lung Clearance Index; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TEZ: Tezacaftor</p>							

**Anhang C Begleitbehandlung im Studienverlauf**

Tabelle 23: Anzahl der begleitenden Therapien zur Behandlung der zystischen Fibrose im Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

<b>Studie</b>	<b>IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC</b>	<b>Placebo + BSC</b>
<b>Art der symptomatischen Therapie</b>		
<b>Patientengruppe</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Kategorie</b>		
<b>VX19-445-116</b>	<b>N<sup>a</sup> = 60</b>	<b>N<sup>a</sup> = 61</b>
<b>Antibiotika<sup>b</sup></b>		
<b>Alle Patientinnen und Patienten (mit oder ohne Antibiotikabehandlung zu Studienbeginn)</b>		
Antibiotikatherapie zu Studienbeginn		
keine Antibiotikatherapie	38 (63,3)	42 (68,9)
1 Antibiotikatherapie	15 (25,0)	14 (23,0)
≥ 2 Antibiotikatherapien	7 (11,7)	5 (8,2)
≥ 1 i. v. Antibiotikatherapie <sup>c</sup>	0 (0)	0 (0)
Antibiotikatherapie während der Studie		
keine Antibiotikatherapie	28 (46,7)	14 (23,0)
1–3 Antibiotikatherapien	26 (43,3)	32 (52,5)
≥ 4 Antibiotikatherapien	6 (10,0)	15 (24,6)
keine i. v. Antibiotikatherapie <sup>c</sup>	59 (98,3)	51 (83,6)
1 i. v. Antibiotikatherapie <sup>c</sup>	1 (1,7)	3 (4,9)
≥ 2 i. v. Antibiotikatherapie <sup>c</sup>	0 (0)	7 (11,5)
Antibiotikatherapie zu Woche 24		
keine Antibiotikatherapie	<b>N = 59</b> 40 (67,8)	<b>N = 59</b> 37 (62,7)
1 Antibiotikatherapie	12 (20,3)	15 (25,4)
≥ 2 Antibiotikatherapien	7 (11,9)	7 (11,9)
≥ 1 i. v. Antibiotikatherapie <sup>c</sup>	0 (0)	0 (0)
<b>Patientinnen und Patienten ohne Antibiotikabehandlung zu Studienbeginn</b>		
<b>N = 38</b>		
<b>N = 42</b>		
Antibiotikatherapie während der Studie		
keine Antibiotikatherapie	28 (73,7)	14 (33,3)
1–3 Antibiotikatherapien	9 (23,7)	23 (54,8)
≥ 4 Antibiotikatherapien	1 (2,6)	5 (11,9)
keine i. v. Antibiotikatherapie <sup>c</sup>	38 (100)	36 (85,7)
1 i. v. Antibiotikatherapie <sup>c</sup>	0 (0)	2 (4,8)
≥ 2 i. v. Antibiotikatherapie <sup>c</sup>	0 (0)	4 (9,5)

Tabelle 23: Anzahl der begleitenden Therapien zur Behandlung der zystischen Fibrose im Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

<b>Studie</b>	<b>IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC</b>	<b>Placebo + BSC</b>
<b>Art der symptomatischen Therapie</b>		
<b>Patientengruppe</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Kategorie</b>		
<b>VX19-445-116</b>	<b>N<sup>a</sup> = 60</b>	<b>N<sup>a</sup> = 61</b>
<b>Inhalative Medikation<sup>d</sup></b>		
<b>Alle Patientinnen und Patienten (mit oder ohne inhalative Medikation zu Studienbeginn)</b>		
inhalative Medikation zu Studienbeginn		
keine inhalative Medikation	3 (5,0)	2 (3,3)
1 inhalative Medikation	8 (13,3)	7 (11,5)
≥ 2 inhalative Medikationen	49 (81,7)	52 (85,3)
inhalative Medikation während der Studie		
keine inhalative Medikation	3 (5,0)	2 (3,3)
1 inhalative Medikation	8 (13,3)	6 (9,8)
≥ 2 inhalative Medikationen	49 (81,7)	53 (86,9)
inhalative Medikation zu Woche 24		
keine inhalative Medikation	<b>N = 59</b> 3 (5,1)	<b>N = 59</b> 2 (3,4)
1 inhalative Medikation	8 (13,6)	6 (10,2)
≥ 2 inhalative Medikationen	48 (81,4)	51 (86,4)
<b>Patientinnen und Patienten ohne inhalative Medikation zu Studienbeginn</b>		
inhalative Medikation während der Studie		
keine inhalative Medikation	3 (100)	2 (100)
1 inhalative Medikation	0 (0)	0 (0)
≥ 2 inhalative Medikationen	0 (0)	0 (0)
<b>Mukolytika</b>		
<b>Alle Patientinnen und Patienten (mit oder ohne Mukolytika zu Studienbeginn)</b>		
Mukolytika zu Studienbeginn		
keine Mukolytika	6 (10,0)	3 (4,9)
1 Mukolytikum	23 (38,3)	27 (44,3)
≥ 2 Mukolytika	31 (51,7)	31 (50,8)
Mukolytika während der Studie		
keine Mukolytika	5 (8,3)	3 (4,9)
1 Mukolytikum	24 (40,0)	27 (44,3)
≥ 2 Mukolytika	31 (51,7)	31 (50,8)
Mukolytika zu Woche 24		
keine Mukolytika	<b>N = 59</b> 5 (8,5)	<b>N = 59</b> 4 (6,8)
1 Mukolytikum	23 (39,0)	25 (42,4)
≥ 2 Mukolytika	31 (52,5)	30 (50,9)

Tabelle 23: Anzahl der begleitenden Therapien zur Behandlung der zystischen Fibrose im Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

<b>Studie</b>	<b>IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC</b>	<b>Placebo + BSC</b>
<b>Art der symptomatischen Therapie</b>		
<b>Patientengruppe</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Kategorie</b>		
<b>VX19-445-116</b>	<b>N<sup>a</sup> = 60</b>	<b>N<sup>a</sup> = 61</b>
<b>Patientinnen und Patienten ohne Mukolytika zu Studienbeginn</b>	<b>N = 6</b>	<b>N = 3</b>
Mukolytika während der Studie		
keine Mukolytika	5 (83,3)	3 (100)
1 Mukolytikum	1 (16,7)	0 (0)
≥ 2 Mukolytika	0 (0)	0 (0)
<b>Bronchodilatoren</b>		
<b>Alle Patientinnen und Patienten (mit oder ohne Bronchodilatoren zu Studienbeginn)</b>		
Bronchodilatoren zu Studienbeginn		
keine Bronchodilatoren	19 (31,7)	14 (23,0)
1 Bronchodilatator	27 (45,0)	32 (52,5)
≥ 2 Bronchodilatoren	14 (23,3)	15 (24,6)
Bronchodilatoren während der Studie		
keine Bronchodilatoren	18 (30,0)	13 (21,3)
1 Bronchodilatator	28 (46,7)	31 (50,8)
≥ 2 Bronchodilatoren	14 (23,3)	17 (27,9)
Bronchodilatoren zu Woche 24	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
keine Bronchodilatoren	19 (32,2)	14 (23,7)
1 Bronchodilatator	27 (45,8)	29 (49,2)
≥ 2 Bronchodilatoren	13 (22,0)	16 (27,1)
<b>Patientinnen und Patienten ohne Bronchodilatoren zu Studienbeginn</b>	<b>N = 19</b>	<b>N = 14</b>
Bronchodilatoren während der Studie		
keine Bronchodilatoren	18 (94,7)	13 (92,9)
1 Bronchodilatator	1 (5,3)	0 (0)
≥ 2 Bronchodilatoren	0 (0)	1 (7,1)

Tabelle 23: Anzahl der begleitenden Therapien zur Behandlung der zystischen Fibrose im Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC	Placebo + BSC
Art der symptomatischen Therapie		
Patientengruppe	n (%)	n (%)
Kategorie		
<b>VX19-445-116</b>	<b>N<sup>a</sup> = 60</b>	<b>N<sup>a</sup> = 61</b>
<b>Physiotherapie</b>		
<b>Alle Patientinnen und Patienten (mit oder ohne Physiotherapie zu Studienbeginn)</b>		
Physiotherapie zu Studienbeginn		
keine Physiotherapie	16 (26,7)	12 (19,7)
1 Physiotherapie	41 (68,3)	46 (75,4)
≥ 2 Physiotherapien	3 (5,0)	3 (4,9)
Physiotherapie während der Studie		
keine Physiotherapie	16 (26,7)	11 (18,0)
1 Physiotherapie	40 (66,7)	47 (77,1)
≥ 2 Physiotherapien	4 (6,7)	3 (4,9)
Physiotherapie zu Woche 24	<b>N = 59</b>	<b>N = 59</b>
keine Physiotherapie	16 (27,1)	11 (18,6)
1 Physiotherapie	40 (67,8)	45 (76,3)
≥ 2 Physiotherapien	3 (5,1)	3 (5,1)
<b>Patientinnen und Patienten ohne Physiotherapie zu Studienbeginn</b>	<b>N = 16</b>	<b>N = 12</b>
Physiotherapie während der Studie		
keine Physiotherapie	16 (100)	11 (91,7)
1 Physiotherapie	0 (0)	1 (8,3)
≥ 2 Physiotherapien	0 (0)	0 (0)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Angaben zur Behandlung mit Antibiotika zur systemischen Anwendung und Mitteln gegen Mykobakterien. Umfassen alle mit einer der folgenden Applikationsformen: intramuskulär, i. v., i. v. Bolus-Injektion, nasal, oral oder inhalativ.</p> <p>c. Intravenöse Antibiotikatherapie bezieht sich auf die Verabreichungswege intravenös und intravenöser Bolus.</p> <p>d. Angaben zur Behandlung mit Mukolytika und Mitteln bei obstruktiven Atemwegserkrankungen und der Applikationsform „respiratorisch (inhalativ)“.</p> <p>BSC: Best supportive Care; ELX: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; i. v.: intravenös; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TEZ: Tezacaftor</p>		

## **Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen**

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für Systemorganklasse (SOCs) und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 24: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC N = 60	Placebo + BSC N = 61
	<b>VX19-445-116</b>	
<b>Gesamtrate UEs<sup>c</sup></b>	48 (80,0)	57 (93,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	26 (43,3)	41 (67,2)
Husten	14 (23,3)	26 (42,6)
Husten mit Auswurf	7 (11,7)	6 (9,8)
Rhinorrhoe	7 (11,7)	7 (11,5)
Schmerzen im Oropharynx	3 (5,0)	12 (19,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (35,0)	33 (54,1)
Nasopharyngitis	7 (11,7)	9 (14,8)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	1 (1,7)	16 (26,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19 (31,7)	32 (52,5)
Abdominalschmerz	5 (8,3)	17 (27,9)
Erkrankungen des Nervensystems	19 (31,7)	13 (21,3)
Kopfschmerzen	18 (30,0)	12 (19,7)
Untersuchungen	15 (25,0)	18 (29,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	14 (23,3)	8 (13,1)
Ausschlag	6 (10,0)	3 (4,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (11,7)	8 (13,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (8,3)	7 (11,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (5,0)	10 (16,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (5,0)	7 (11,5)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		
c. Gesamtrate UEs inklusive PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“		
BSC: Best supportive Care; ELX: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC N = 60	Placebo + BSC N = 61
<b>SOC<sup>b</sup></b>		
<b>VX19-445-116</b>		
<b>Gesamtrate SUEs<sup>c</sup></b>	4 (6,7)	9 (14,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,7)	4 (6,6)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei  $\geq 5\%$  der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind  
b. MedDRA-Version 24.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen  
c. Gesamtrate SUEs inklusive PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“

BSC: Best supportive Care; ELX: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZ: Tezacaftor

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC N = 60	Placebo + BSC N = 61
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>VX19-445-116</b>		
<b>Gesamtrate Abbrüche wegen UEs<sup>b</sup></b>	1 (1,7)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (1,7)	0 (0)
Ausschlag	1 (1,7)	0 (0)

a. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen  
b. Gesamtrate UEs inklusive PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“

BSC: Best supportive Care; ELX: Elexacaftor; IVA: Ivacaftor; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis



## Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, TOF	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?