

**Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor
(Kombination mit Ivacaftor; zystische
Fibrose, ≥ 2 Jahren, mindestens 1 Nicht-
Klasse-I-Mutation, exklusive F508del- und
Gating-Mutation)**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-61

Version: 1.0

Stand: 30.07.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2062

DOI: 10.60584/A25-61

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ≥ 2 Jahren, mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive F508del- und Gating-Mutation) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.05.2025

Interne Projektnummer

A25-61

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-61>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ≥ 2 Jahren, mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive F508del- und Gating-Mutation);

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff:

TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-61>.

Schlagwörter

Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor, Zystische Fibrose, Kind - Vorschul, Kind, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT05274269

Keywords

Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor, Cystic Fibrosis, Child - Preschool, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT05274269

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem / der Betroffenen und dem Mukoviszidose e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der / Die Betroffene sowie Mukoviszidose e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anja Reinartz
- Merlin Bittlinger
- Charlotte Guddat
- Lisa Junge
- Stefan Kobza
- Ulrike Lampert
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Yvonne Zens

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wird als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren angewendet, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Gen aufweisen

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Gen aufweisen.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2025 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer / eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte 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 umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

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

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, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 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).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). 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 Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.18
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.19
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.23
I 3.2 Studiencharakteristika	I.23
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.33
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.33
I 4.2 Verzerrungspotenzial.....	I.38
I 4.3 Ergebnisse	I.39
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.47
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.53
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.53
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.57
I 6 Literatur	I.62
I Anhang A Suchstrategien.....	I.64
I Anhang B Ergebnisse für die Endpunkte FEV ₁ und BMI	I.65
I Anhang C Begleitbehandlung im Studienverlauf	I.66
I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.71
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.75

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor.....	I.6
Tabelle 3: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.16
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor.....	I.18
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor vs. BSC.....	I.23
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	I.24
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/ Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	I.25
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.27
Tabelle 9: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.30
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	I.32
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.34
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.39
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	I.40
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, Ereignisanzahl pro Zeit) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	I.41
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	I.42

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	I.48
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor vs. BSC.....	I.54
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC	I.58
Tabelle 19: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.61
Tabelle 20: Ergebnisse für die Endpunkte FEV ₁ (als Anteil vom standardisierten Normalwert [in %]) und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	I.65
Tabelle 21: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.66
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.71
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.73
Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	I.73
Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.74

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best supportive Care
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ELX	Elexacaftor
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 Second (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVA	Ivacaftor
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEZ	Tezacaftor
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2025 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 ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR)-Gen 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 ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	BSC ^b
<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</p>	

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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.

Ergebnisse

Übertragung der Ergebnisse der Studie VX21-445-124 auf das gesamte Anwendungsgebiet nicht möglich

Der pU identifiziert die RCT VX21-445-124 als relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet. In diese wurden Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, die mindestens 1 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation auf dem CFTR-Gen aufwiesen. Für einen Studieneinschluss mussten die Patientinnen und Patienten zudem mindestens 1 von 18 qualifizierenden Mutationen aufweisen, wobei auf keinem der beiden Allele eine F508del- oder Gating-Mutation vorliegen durfte. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst deutlich mehr als die für eine Teilnahme an der Studie VX21-445-124 qualifizierenden Mutationen. Eine Informationsbeschaffung für nicht vergleichende Studien mit der Intervention bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die ggf. für die weiteren vom Anwendungsgebiet umfassten Mutationen vorliegen könnten, führt der pU nicht durch.

Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen mit der Intervention für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren durch, identifiziert jedoch keine relevante Studie. Eine Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Der pU überträgt alters- und mutationsübergreifend die Ergebnisse der RCT VX21-445-124 auf die nicht mit der Studie abgedeckten Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet. Das Vorgehen des pU wird nachfolgend beschrieben und eingeordnet.

Altersübergreifende Übertragung

Der pU geht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren mit mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, auf Kinder im Alter zwischen 2 und 5 Jahren aus. Studienergebnisse zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren legt der pU nicht vor. Der pU begründet die Übertragbarkeit mit einer aus seiner Sicht ausreichenden Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus, dem Erscheinungsbild der Erkrankung sowie der konsistenten pharmakokinetischen Exposition zwischen den Patientinnen und Patienten der unterschiedlichen Altersgruppen. Weiterhin gehe die EMA von einer vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor in verschiedenen Altersgruppen aus.

In der vorliegenden Datensituation ist eine Übertragung der Ergebnisse von Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren auf die Altersklasse 2 bis 5 Jahre nicht möglich. Bei der zystischen Fibrose handelt es sich, wie der pU in seiner Argumentation ebenfalls beschreibt, um eine

progrediente Erkrankung. Dies bedeutet, dass bei jüngeren Patientinnen und Patienten grundsätzlich von einer weniger ausgeprägten Symptomatik auszugehen ist. Ein Vergleich der Patientencharakteristika (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) der Studie VX21-445-124 zeigt hinsichtlich des Lungenparameters forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV₁) und der Domäne Atmungssystem des Instruments Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R) eine weniger ausgeprägte Einschränkung der Lungenfunktion bei Patientinnen und Patienten < 18 Jahren. Zudem liegen fazitrelevante Effektmodifikationen durch das Merkmal Alter vor; hierbei zeigen sich keine statistisch signifikanten und in ihrer Punktschätzung deutlich kleinere Effekte bei Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 6 bis 17 Jahren, während bei älteren Patientinnen und Patienten große Effekte beobachtet werden. Da für die Altersklasse 2 bis 5 Jahre im vorliegenden Anwendungsgebiet keinerlei Daten vorliegen, die zur Beurteilung unterstützend herangezogen werden können, sind die Effekte der Studie VX21-445-124 nicht auf die jüngere Altersklasse übertragbar.

Mutationsübergreifende Übertragung

Der pU führt unter weiteren Untersuchungen die 1-armigen Studien VX21-445-125, VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, HEOR-23-445-014, Burgel 2024 und Cromwell 2024 als zusätzliche Evidenz zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor auf. Diese Studien zieht der pU insbesondere für seine Argumentation, dass die Ergebnisse der Studie RCT VX21-445-124 auf Patientinnen und Patienten mit anderen als in der Studie untersuchten Mutationen übertragbar sind, heran. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit anderen als in der Studie VX21-445-124 untersuchten Mutationen hat der pU allerdings nicht durchgeführt. Der pU gibt an, die Studie VX21-445-125 ergänzend heranzuziehen, da es sich um die Verlängerungsstudie der RCT VX21-445-124 handelt. Die in einem anderen Anwendungsgebiet identifizierten Studien Burgel 2024 und Cromwell 2024 sowie die von ihm finanzierten Studien VX22-CFD-016, VX20-CFD-007 und HEOR-23-445-014 stellt der pU ergänzend dar, da sie aus seiner Sicht wertvolle Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten im Behandlungsalltag liefern und somit zu einer aussagekräftigen Bewertung beitragen. Diese Beobachtungsstudien zieht der pU darüber hinaus unterstützend heran, da in diesen Studien gemäß pU Patientinnen und Patienten mit insgesamt weiteren 94 Nicht-Klasse-I-Mutationen betrachtet wurden, die nicht in der RCT VX21-445-124 untersucht wurden. Der pU gibt weiterhin an, dass für die Mehrheit der Patientinnen und Patienten, deren Mutation in In-vitro-Versuchen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor angesprochen haben, auch in vivo eine Verbesserung erzielen konnten.

Die vom pU im Dossier ergänzend dargestellten Daten der Studien VX21-445-125, VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, HEOR-23-445-014, Burgel 2024 und Cromwell 2024 werden für die vorliegende Bewertung nicht weiter betrachtet, da die Vollständigkeit des Studienpools für die weiteren Untersuchungen aufgrund der fehlenden Informationsbeschaffung für

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren nicht sichergestellt ist. Zudem wurden in den Studien VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, Burgel 2024 und Cromwell 2024 auch Patientinnen und Patienten mit Gating-Mutationen untersucht, die nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind. Separate Auswertungen mit Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung liegen nicht vor.

Für einen Einschluss in die Studie VX21-445-124 musste bei den Patientinnen und Patienten mindestens 1 der folgenden Mutationen vorliegen: 2789+5G>A, 3272-26A>G, 3849+10kbC>T, P5L, R117C, L206W, V232D, T338I, R347H, A455E, S945L, L997F, R1066H, D1152H, G85E, R347P, L1077P, M1101K. Grundsätzlich konnte auf dem 2. Allel jeweils eine weitere vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasste, aber für einen Studieneinschluss nicht obligatorische Mutation vorliegen. Es ist davon auszugehen, dass bei einigen in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auf dem 2. Allel einige weitere vom Anwendungsgebiet umfasste Mutationen vorlagen. Insgesamt ist aufgrund der Vielzahl, der der vorliegenden Fragestellung zuzuordnenden Mutationen und deren Seltenheit nicht davon auszugehen, dass alle Mutationen der vorliegenden Fragestellung in einer Studie untersucht werden können. Allerdings verbleibt eine Unsicherheit, ob die Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die keine in der für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studie VX21-445-124 untersuchten Mutationen, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, aufweisen. Die beschriebenen Unsicherheiten fließen in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein.

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung besteht aus der randomisierten, doppelblinden Studie VX21-445-124 zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Basistherapie für die zystische Fibrose. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, die mindestens 1 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation auf dem CFTR-Gen aufwiesen. Geeignet waren dabei Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 der oben genannten 18 Mutationen. Es durfte keine F508del- oder Gating-Mutation auf einem der Allele vorliegen. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings zudem ein FEV₁ von $\geq 40\%$ bis $\leq 100\%$ des für Alter, Geschlecht und Körpergröße standardisierten Normalwerts aufweisen. Nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers musste eine stabile Erkrankung vorliegen.

In der Studie VX21-445-124 wurden insgesamt 307 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 zufällig einer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (N = 205) oder mit Placebo (N = 102) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren das FEV₁ zum Zeitpunkt des Screenings ($< 70\%$ vs. $\geq 70\%$ des standardisierten Normalwerts), Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) sowie die CFTR-Mutationsgruppe (keine restfunktionsähnliche Mutation vs.

≥ 1 restfunktionsähnliche Mutation). Die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor erfolgte entsprechend der Fachinformation. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten zur Aufrechterhaltung der Verblindung Placebo. In beiden Studienarmen erfolgte jeweils zusätzlich eine begleitende Basistherapie.

Primärer Endpunkt der Studie war die absolute Veränderung des FEV₁ (als Anteil des standardisierten Normalwerts [in %]) nach 24 Wochen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, aufweisen, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Gemäß Studienprotokoll musste eine stabile Medikation zur Behandlung der zystischen Fibrose, insbesondere für sino-pulmonale Erkrankungen, seit mindestens 28 Tagen vor Studienbeginn bestehen. Weiterhin sollte nach Möglichkeit die mit der zystischen Fibrose assoziierte Begleitbehandlung - vorrangig inhalative Antibiotika - bis zum Studienende stabil beibehalten werden. Weitere Einschränkungen bezüglich der Begleitmedikation zur Behandlung der zystischen Fibrose gab es nicht.

Aus den Angaben zur Vor- und Begleitbehandlung geht hervor, dass die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn Antibiotika, inhalative Medikationen (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. Diese Angaben zeigen für die Behandlung mit Antibiotika, dass Anpassungen im Studienverlauf stattgefunden haben. So erhielten im Interventionsarm 46 % und im Vergleichsarm 65 % der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine antibiotische Therapie erhielten, mindestens 1 Antibiotikum im Studienverlauf. Für den Einsatz weiterer Therapien geht aus den Angaben hervor, dass in kleinerem Umfang Patientinnen und Patienten während der Studie eine Behandlung neu begonnen haben. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass ein Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn bereits eine Behandlung mit inhalativer Medikation (91 % vs. 88 %), einschließlich Mukolytika und Bronchodilatoren erhielt. Ca. ein Drittel der Patientinnen und Patienten erhielt eine Physiotherapie (33 % vs. 36 %). Aus den vorliegenden Daten lässt sich 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 beendeten.

Insgesamt werden die in der Studie VX21-445-124 eingesetzten Begleitbehandlungen als hinreichende Annäherung zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erachtet.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial sowie das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte werden für die Studie VX21-445-124 als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) ist die Aussagesicherheit allerdings aufgrund von Unsicherheiten bei der Operationalisierung reduziert.

Insgesamt verbleiben Unsicherheiten, ob die Ergebnisse der Studie VX21-445-124 auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die keine in der Studie untersuchten Nicht-Klasse-I-Mutationen, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, aufweisen. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher reduziert. Auf Basis der Informationen aus der Studie VX21-445-124 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie VX21-445-124 trat ausschließlich 1 Todesfall im Interventionsarm auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr). Es ergibt sich für pulmonale Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC.

Schwere pulmonale Exazerbationen

Auf Basis der Auswertung zu Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis zeigt sich für den Endpunkt schwere pulmonale Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Für Studie VX21-445-124 liegen keine Auswertungen auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von

Ereignissen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr) vor. Es ergibt sich für schwere pulmonale Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC.

Symptomatik (CFQ-R)

Atmungssystem

Für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R zeigt sich 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) betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC.

Gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme

Für die Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme des CFQ-R zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)

Körperliches Wohlbefinden, subjektive Gesundheitseinschätzung

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R (die zuletzt genannte Domäne wurde nur bei Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren erhoben) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es liegen jedoch für beide Domänen Effektmodifikationen jeweils durch die Merkmale Alter und FEV₁ vor. Innerhalb der Subgruppen wurde zunächst die Signifikanz und im Anschluss gegebenenfalls die Relevanz des Ergebnisses anhand des zur SMD zugehörigen 95 %-KI beurteilt. Für Patientinnen und Patientinnen ≥ 18 Jahre oder mit einem FEV₁ < 70 % ergibt sich für diese Domänen des CFQ-R jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten < 18 Jahre oder mit einem FEV₁ ≥ 70 % ergibt sich für diese Domänen des CFQ-R jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Aus den im Dossier vorgelegten Daten geht hervor, dass die in die Studie VX21-445-124 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren tendenziell ein niedrigeres FEV₁ zu Studienbeginn aufwiesen. Daher wird davon ausgegangen, dass sich in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren eher Patientinnen und Patienten mit einem

FEV₁ ≥ 70 % befinden und dass in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren eher solche mit einem FEV₁ < 70 % sind. Aufgrund des progredienten Krankheitsverlaufs der zystischen Fibrose wird nachfolgend nur noch das Alter betrachtet.

Vitalität, Rollenfunktion

Für die Domänen Vitalität und Rollenfunktion des CFQ-R (diese wurden jeweils nur bei Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren erhoben) zeigt sich 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 SMD betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei jeweils vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich für diese Domänen des CFQ-R jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC.

Soziale Einschränkungen

Für die Domäne soziale Einschränkung des CFQ-R zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Innerhalb der Subgruppen wurde zunächst die Signifikanz und im Anschluss gegebenenfalls die Relevanz des Ergebnisses anhand des zur SMD zugehörigen 95 %-KI beurteilt. Für Patientinnen ergibt sich für diese Domäne ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC. Für Patienten ergibt sich für diese Domäne kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung

Für die Domänen Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung des CFQ-R zeigt sich 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 SMD betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für diese Domänen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von

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

Spezifische UEs

Ausschlag (UEs)

Für den Endpunkt Ausschlag (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor 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:

Die vorliegende Fragestellung umfasst Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutationen, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen. Aus der Studie VX21-445-124 liegen Ergebnisse zu Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren vor. Für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren legt der pU keine Daten vor.

Das Merkmal Alter stellt für 2 Domänen des CFQ-R einen Effektmodifikator dar. Aufgrund des progredienten Verlaufs der zystischen Fibrose ist allgemein davon auszugehen, dass sich die jüngeren Patientinnen und Patienten (< 18 Jahre) in einem weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden. Daher werden im Folgenden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Alter getrennt abgeleitet. Für die Domäne soziale Einschränkungen des CFQ-R stellt das Merkmal Geschlecht einen Effektmodifikator dar. Da Patientinnen und Patienten gleichermaßen von der Erkrankung betroffen sind und sich diese Effektmodifikation nur in einer Domäne des CFQ-R zeigt, wird dieses Merkmal in der Gesamtabwägung nicht weiter betrachtet.

Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren

Für Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren ergeben sich in der Gesamtschau der Ergebnisse mehrere positive Effekte von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC. Für schwere pulmonale Exazerbationen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Außerdem liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen vor. Es ist anzumerken, dass in diesen Endpunkt Ereignisse eingehen, die bereits im Endpunkt schwere pulmonale Exazerbationen

berücksichtigt werden, sodass es sich hierbei nicht um gänzlich unabhängige Endpunkte handelt. Bei mehreren Domänen des CFQ-R zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich jeweils Anhaltspunkte für einen erheblichen, beträchtlichen oder geringen Zusatznutzen. Demgegenüber steht ein negativer Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen basierend auf einem spezifischen UE mit beträchtlichem Ausmaß. Dieser stellt die positiven Effekte, insbesondere den erheblichen Zusatznutzen bei schweren pulmonalen Exazerbationen sowie bei mehreren Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, nicht infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren zeigen sich auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie Morbidität für schwere pulmonale Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen sowie für pulmonale Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Wie bereits beschrieben, gehen in diesen Endpunkt Ereignisse ein, die auch im Endpunkt schwere pulmonale Exazerbationen berücksichtigt werden, sodass es sich hierbei nicht um gänzlich unabhängige Endpunkte handelt. Bei mehreren Domänen des CFQ-R zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich jeweils Anhaltspunkte für einen erheblichen, beträchtlichen oder geringen Zusatznutzen. Die Domänen Vitalität und Rollenfunktion zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berücksichtigten dabei nur Patientinnen und Patienten von 14 bis 17 Jahren. Es ist unklar, ob diese Effekte auch auf jüngere Patientinnen und Patienten übertragbar sind, da die entsprechenden Domänen des CFQ-R für jüngere Altersklassen nicht vorgesehen sind. Den positiven Effekten gegenüber steht ein negativer Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen basierend auf einem spezifischen UE mit beträchtlichem Ausmaß.

Die positiven Effekte überwiegen die negativen Effekte. Neben den Verbesserungen in den Endpunkten zur Morbidität zeigen sich positive Effekte in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Domänen Vitalität und Rollenfunktion des CFQ-R erlauben jedoch nur Aussagen für Jugendliche und damit nur für eine Teilpopulation der hier betrachteten Altersgruppe < 18 Jahren. Bei der Abwägung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass jüngere Patientinnen und Patienten aufgrund des progredienten Krankheitsverlaufs der zystischen Fibrose in der Regel eine weniger ausgeprägte Symptomatik aufweisen. Dies wird durch die Studienergebnisse bestätigt. Es bleibt daher unklar, ob die Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren kurzfristig (d. h. im Rahmen der im Anwendungsgebiet

üblichen Studiendauer) im gleichen Maße von der Behandlung profitieren wie die Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren. Daten zum Langzeitverlauf liegen ebenfalls nicht vor. Daher wird insgesamt das Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 17 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutationen, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren vor. Es ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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 ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	BSC ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren: Zusatznutzen nicht belegt ▪ Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen^c ▪ Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen^c
<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>c. In die Studie VX21-445-124 wurden nur Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit folgenden Mutationen eingeschlossen: 2789+5G>A, 3272-26A>G, 3849+10kbC>T, P5L, R117C, L206W, V232D, T338I, R347H, A445E, S945L, L997F, D1152H, G85E, R347P, L1077P, M1101K. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit anderen Mutationen übertragen werden können.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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

I 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 ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR)-Gen 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 ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	BSC ^b
<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</p>	

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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.

I 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 06.03.2025)
- bibliografische Recherchen zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 28.02.2025)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 28.02.2025)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 11.03.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 19.05.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie zum direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

In die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante RCT VX21-445-124 wurden Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, die mindestens 1 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation auf dem CFTR-Gen aufwiesen. Für einen Studieneinschluss mussten die Patientinnen und Patienten zudem mindestens 1 von 18 qualifizierenden Mutationen aufweisen, wobei auf keinem der beiden Allele eine F508del- oder Gating-Mutation vorliegen durfte. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst deutlich mehr als die für eine Teilnahme an der Studie VX21-445-124 qualifizierenden Mutationen. Eine Informationsbeschaffung für nicht vergleichende Studien mit der Intervention bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die ggf. für die weiteren vom Anwendungsgebiet umfassten Mutationen vorliegen könnten, führt der pU nicht durch.

Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung für nicht vergleichende Studien mit der Intervention für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren durch, identifiziert jedoch keine relevante Studie. Eine Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Vorgehen des pU zur Ableitung eines Zusatznutzens für das gesamte Anwendungsgebiet

In die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene RCT VX21-445-124 wurden wie bereits beschrieben Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, die mindestens 1 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation auf dem CFTR-Gen aufwiesen. Für einen Studieneinschluss mussten die Patientinnen und Patienten mindestens 1 von 18 qualifizierenden Mutationen aufweisen, wobei auf keinem der beiden Allele eine F508del- oder Gating-Mutation vorliegen durfte.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst jedoch auch die Altersklasse 2 bis 5 Jahre sowie eine Vielzahl an weiteren Mutationen. Aus diesem Grund überträgt der pU alters- und mutationsübergreifend die Ergebnisse der RCT VX21-445-124 auf die nicht mit der Studie abgedeckten Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet. Das Vorgehen des pU wird nachfolgend beschrieben und eingeordnet.

Altersübergreifende Übertragung

Der pU geht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren mit mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, auf Kinder im Alter zwischen 2 und 5 Jahren aus. Studienergebnisse zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren legt der pU nicht vor.

Der pU begründet die Übertragbarkeit mit einer aus seiner Sicht angemessenen Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus, dem Erscheinungsbild der Erkrankung sowie der konsistenten pharmakokinetischen Exposition zwischen den Patientinnen und Patienten der unterschiedlichen Altersgruppen. Der pU verweist dafür unter anderem auf die im Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) vorgelegten Daten zur Sicherheit und Pharmakokinetik bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose in einem anderen Anwendungsgebiet (mindestens 1 F508del-Mutation im CFTR-Gen [2]). Zudem gehe die EMA im Bewertungsbericht zu diesem Anwendungsgebiet von einer vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor in verschiedenen Altersgruppen aus [2]. Zusätzlich zeigen sich aus Sicht des pU für Patientinnen und Patienten in den vom pU ergänzend herangezogenen Studien (siehe Textabschnitt Mutationsübergreifende Übertragung) in verschiedenen Altersklassen ab 6 Jahren konsistente Ergebnisse in verschiedenen Endpunkten. Gemäß pU war die vergleichbare pharmakokinetische Exposition und der gemeinsame zugrunde liegende Krankheitsprozess auch für die Bewertung der EMA zum vorliegenden Anwendungsgebiet entscheidend [3].

Der pU führt zur Vergleichbarkeit des Erscheinungsbildes der Erkrankung weiterhin aus, dass beim natürlichen Verlauf ohne therapeutische Maßnahmen die Erkrankung ungehindert

voranschreitet und die Symptome mit zunehmendem Alter aufgrund des klinischen Verlaufs der Erkrankung ausgeprägter werden. Dementsprechend erwartet der pU altersabhängige Unterschiede im Erscheinungsbild. Fazitrelevante Effektmodifikationen für das Merkmal Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) liegen aus Sicht des pU in der Studie VX21-445-124 nicht vor.

In der vorliegenden Datensituation ist eine Übertragung der Ergebnisse von Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren auf die Altersklasse 2 bis 5 Jahre nicht möglich. Bei der zystischen Fibrose handelt es sich, wie der pU in seiner Argumentation ebenfalls beschreibt, um eine progrediente Erkrankung. Dies bedeutet, dass bei jüngeren Patientinnen und Patienten grundsätzlich von einer weniger ausgeprägten Symptomatik auszugehen ist. Ein Vergleich der Patientencharakteristika (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) der Studie VX21-445-124 zeigt hinsichtlich des Lungenparameters forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV_1) und der Domäne Atmungssystem des Instruments Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R) eine weniger ausgeprägte Einschränkung der Lungenfunktion bei Patientinnen und Patienten < 18 Jahren. Zudem liegen fazitrelevante Effektmodifikationen durch das Merkmal Alter vor; hierbei zeigen sich keine statistisch signifikanten und in ihrer Punktschätzung deutlich kleinere Effekte bei Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 6 bis 17 Jahren, während bei älteren Patientinnen und Patienten große Effekte beobachtet werden (siehe Abschnitt I 4.4). Da für die Altersklasse 2 bis 5 Jahre im vorliegenden Anwendungsgebiet keinerlei Daten vorliegen, die zur Beurteilung unterstützend herangezogen werden können, sind die Effekte der Studie VX21-445-124 nicht auf die jüngere Altersklasse übertragbar.

Unabhängig davon ist es grundsätzlich nachvollziehbar, dass ein Nutznachweis in jüngeren Altersgruppen mit noch weniger ausgeprägter Symptomatik bei einer gegenüber Älteren unveränderten Studiendauer erschwert ist. Diesem Problem könnte z. B. durch Langzeitbeobachtungen unter der Intervention, z. B. in Registern, und nicht randomisierten Vergleichen mit dem natürlichen Verlauf begegnet werden.

Mutationsübergreifende Übertragung

Der pU führt unter weiteren Untersuchungen die 1-armigen Studien VX21-445-125 [4], VX22-CFD-016 [5], VX20-CFD-007 [5], HEOR-23-445-014 [5], Burgel 2024 [6] und Cromwell 2024 [7] als zusätzliche Evidenz zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor auf. Diese Studien zieht der pU insbesondere für seine Argumentation, dass die Ergebnisse der Studie RCT VX21-445-124 auf Patientinnen und Patienten mit anderen als in der Studie untersuchten Mutationen übertragbar sind, heran. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit anderen als in der Studie VX21-445-124 untersuchten Mutationen hat der pU allerdings nicht durchgeführt. Der pU gibt an, die Studie VX21-445-125 ergänzend heranzuziehen, da es sich um die Verlängerungsstudie der RCT VX21-445-124 handelt. Die in einem anderen Anwendungsgebiet (siehe Dossierbewertung A25-62 [8]) identifizierte Studien Burgel 2024 und Cromwell 2024 sowie

die von ihm finanzierten Studien VX22-CFD-016, VX20-CFD-007 und HEOR-23-445-014 stellt der pU ergänzend dar, da sie aus seiner Sicht wertvolle Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten im Behandlungsalltag liefern und somit zu einer aussagekräftigen Bewertung beitragen. Diese Beobachtungsstudien zieht der pU darüber hinaus unterstützend heran, da in diesen Studien gemäß pU Patientinnen und Patienten mit insgesamt weiteren 94 Nicht-Klasse-I-Mutationen betrachtet wurden, die nicht in der RCT VX21-445-124 untersucht wurden (siehe Abschnitt I.3.2). Der pU gibt weiterhin an, dass für die Mehrheit der Patientinnen und Patienten, deren Mutation in In-vitro-Versuchen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor angesprochen haben, auch in vivo eine Verbesserung erzielen konnten.

Bei der Studie VX21-445-125 handelt es sich um eine noch laufende Verlängerungsstudie der RCT VX21-445-124, in der Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme die Möglichkeit hatten, weitere 96 Wochen mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor behandelt zu werden. Die Studien VX22-CFD-016, VX20-CFD-007 sowie HEOR-23-445-014 sind registerbasierte retrospektive Beobachtungsstudien basierend auf den Daten des US-amerikanischen Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (US CFFPR; VX22-CFD-016, VX20-CFD-007) bzw. UK Cystic Fibrosis Registry (UK CFR; HEOR-23-445-014), wobei der pU für die zugrunde liegenden Register jeweils der verantwortliche Sponsor ist. Eingeschlossen wurden jeweils Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren (VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014) bzw. ab 12 Jahren (VX20-CFD-007), die mindestens eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation, exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen. Die Studie Cromwell 2024 basiert ebenfalls auf den Daten des US-amerikanischen Registers und betrachtet retrospektiv Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die die mindestens eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation, exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen. Burgel 2024 ist eine von der französischen Arzneimittelbehörde ins Leben gerufene prospektive Beobachtungsstudie, in der Patientinnen und Patienten mit zystische Fibrose ab 6 Jahren, die keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, eingeschlossen wurden.

Die vom pU im Dossier ergänzend dargestellten Daten der Studien VX21-445-125, VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, HEOR-23-445-014, Burgel 2024 und Cromwell 2024, werden für die vorliegende Bewertung nicht weiter betrachtet, da die Vollständigkeit des Studienpools für die weiteren Untersuchungen aufgrund der fehlenden Informationsbeschaffung für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren nicht sichergestellt ist. Zudem wurden in den Studien VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, Burgel 2024 und Cromwell 2024 auch Patientinnen und Patienten mit Gating-Mutationen untersucht, die nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind. Separate Auswertungen mit Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung liegen nicht vor.

Für einen Einschluss in die Studie VX21-445-124 musste bei den Patientinnen und Patienten mindestens 1 der folgenden Mutationen vorliegen: 2789+5G>A, 3272-26A>G, 3849+10kbC>T, P5L, R117C, L206W, V232D, T338I, R347H, A455E, S945L, L997F, R1066H, D1152H, G85E, R347P, L1077P, M1101K (siehe auch Abschnitt I 3.2). Grundsätzlich konnte auf dem 2. Allel jeweils eine weitere vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasste, aber für einen Studieneinschluss nicht obligatorische Mutation vorliegen. Aus dem Bewertungsbericht der EMA geht hervor, dass 20 Patientinnen und Patienten eine N1303K-Mutation auf dem 2. Allel aufwiesen. Weitere Angaben zu den Mutationen auf dem 2. Allel, die vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind, aber nicht für einen Studieneinschluss obligatorisch waren, liegen nicht vor. Es ist davon auszugehen, dass bei einigen in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auf dem 2. Allel einige weitere vom Anwendungsgebiet umfasste Mutationen vorlagen. Insgesamt ist aufgrund der Vielzahl, der der vorliegenden Fragestellung zuzuordnenden Mutationen und deren Seltenheit nicht davon auszugehen, dass alle Mutationen der vorliegenden Fragestellung in einer Studie untersucht werden können. Allerdings verbleibt eine Unsicherheit, ob die Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die keine in der für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studie VX21-445-124 untersuchten Nicht-Klasse-I-Mutationen, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, aufweisen. Die beschriebenen Unsicherheiten fließen in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein (siehe Abschnitt I 4.2).

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle 5 aufgeführte Studie eingeschlossen.

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
VX21-445-124	ja	ja	nein	ja [9,10]	ja [11,12]	ja [3]
<p>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 c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

I 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	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
VX21-445-124	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutation^b auf dem CFTR-Gen, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation^c ▪ FEV₁ (als Anteil vom für Alter, Geschlecht und Körpergröße standardisierten Normalwerts) zum Zeitpunkt des Screenings $\geq 40\%$ und $\leq 100\%$ 	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC (N = 205) Placebo + BSC (N = 102)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: 24 Wochen Beobachtung: 28 ± 7 Tage ^d	84 Zentren in: Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Ungarn 05/2022–07/2023	primär: Absolute Veränderung des FEV ₁ (als % vom standardisierten Normalwert) von Studienbeginn bis Woche 24 sekundär: Mortalität, 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. mindestens 1 der folgenden Mutationen: 2789+5G>A, 3272-26A>G, 3849+10kbC>T, P5L, R117C, L206W, V232D, T338I, R347H, A455E, S945L, L997F, R1066H, D1152H, G85E, R347P, L1077P, M1101K</p> <p>c. keine der folgenden Mutationen F508del, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R oder R117H</p> <p>d. Die Nachbeobachtung war nicht erforderlich für Patientinnen und Patienten, die nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlung an der offenen 1-armigen Extensionsstudie VX21-445-125 [4] teilnahmen.</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; n: relevante Teilpopulation; 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
VX21-445-124	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, morgens, oral <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 6 Jahre bis < 12 Jahre <ul style="list-style-type: none"> ▫ 75 mg/50 mg/100 mg (< 30 kg Körpergewicht zu Tag 1) ▫ 150 mg/100 mg/200 mg (≥ 30 kg Körpergewicht zu Tag 1) ▪ ≥ 12 Jahre <ul style="list-style-type: none"> ▫ 150 mg/100 mg/200 mg + Ivacaftor, abends, oral <ul style="list-style-type: none"> ▫ 75 mg (< 30 kg Körpergewicht zu Tag 1) ▫ 150 mg (≥ 30 kg Körpergewicht zu Tag 1) + BSC ^a	Placebo, morgens und abends, oral + BSC ^a
	keine Dosisanpassung erlaubt ^b	
	Erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ stabile Medikation zur Behandlung der zystischen Fibrose seit mindestens 28 Tagen vor Studienbeginn Erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach Möglichkeit Beibehaltung der stabilen Behandlung mit inhalativen Antibiotika bis Studienende ▪ Prednison oder Prednisolon ≤ 10 mg dauerhaft, oder ≤ 60 mg für ≤ 5 Tage Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ moderate und starke CYP3A-Induktoren oder -Inhibitoren (außer Ciprofloxacin) innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn bis Studienende ▪ CFTR-Modulatoren ausgenommen der Studienmedikation innerhalb von 28 Tage vor Studienbeginn bis Studienende 	
a. In der Studie wurde zusätzlich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bzw. Placebo Basismedikation zur Behandlung der zystischen Fibrose gegeben. b. Bei Auftreten eines generalisierten Ausschlags (SUE oder schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) sowie bei stark erhöhten Leberwerten (ALT oder AST) musste die Gabe der Studienmedikation unterbrochen werden; bei Unterbrechung > 72 Stunden war das Fortsetzen der Studienmedikation nur bei klinisch stabilen Patientinnen und Patienten nach eingehender Untersuchung möglich. ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP: Cytochrome P450; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Die Studie VX21-445-124 ist eine randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Basistherapie für die zystische Fibrose. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, die mindestens 1 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation auf dem CFTR-Gen aufwiesen. Geeignet waren dabei Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 der folgenden Mutationen: 2789+5G>A, 3272-26A>G, 3849+10kbC>T, P5L, R117C, L206W, V232D, T338I, R347H, A455E, S945L, L997F, R1066H, D1152H, G85E, R347P, L1077P, M1101K. Dabei durfte keine F508del- oder Gating-

Mutation (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R oder R117H) auf einem der Allele vorliegen. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde die Mutation L997F als nicht zystische Fibrose verursachend eingestuft. Insgesamt wiesen in der Studie VX21-445-124 4 Patientinnen und Patienten diese Mutation auf. Es ist unklar, ob die Mutation auch homozygot vorlag. In diesem Fall wären Patientinnen und Patienten nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Da insgesamt maximal 4 Patientinnen und Patienten nicht unter das vorliegende Anwendungsgebiet fallen, bleibt dies für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings zudem ein FEV₁ von ≥ 40 % bis ≤ 100 % des für Alter, Geschlecht und Körpergröße standardisierten Normalwerts aufweisen. Nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes musste eine stabile Erkrankung vorliegen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer akuten Infektion der oberen oder unteren Atemwege oder einer pulmonalen Exazerbation innerhalb von 28 Tagen vor der 1. Gabe der Studienmedikation, sowie Patientinnen und Patienten mit einer Infektion der Lunge innerhalb der letzten 12 Monate vor Studieneinschluss mit Organismen, die mit einer schnelleren Verschlechterung des Lungenstatus assoziiert sind. Außerdem musste die Basismedikation zur Behandlung von sino-pulmonalen Erkrankungen der zystischen Fibrose innerhalb von mindestens 28 Tagen vor Beginn der Studienmedikation stabil beibehalten werden.

In der Studie VX21-445-124 wurden insgesamt 307 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 zufällig einer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (N = 205) oder mit Placebo (N = 102) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren das FEV₁ zum Zeitpunkt des Screenings (< 70 % vs. ≥ 70 % des standardisierten Normalwerts), Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) sowie die CFTR-Mutationsgruppe (keine restfunktionsähnliche Mutation vs. ≥ 1 restfunktionsähnliche Mutation). Alle Patientinnen und Patienten, die bis zum Studienende mit der Studienmedikation behandelt wurden oder trotz Medikationsunterbrechungen alle geplanten Visiten im Behandlungszeitraum abgeschlossen hatten, konnten in die 1-armige, offene Extensionsstudie VX21-445-125 übergehen.

Die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor erfolgte entsprechend der Fachinformation [13]. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten zur Aufrechterhaltung der Verblindung Placebo. In beiden Studienarmen erfolgte jeweils zusätzlich eine begleitende Basistherapie (siehe dazu Textabschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).

Primärer Endpunkt der Studie war die absolute Veränderung des FEV₁ (als Anteil des standardisierten Normalwerts [in %]) nach 24 Wochen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

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 (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC N ^a = 205	Placebo + BSC N ^a = 102
VX21-445-124		
Alter [Jahre], Median [Min; Max]	33 [6; 73]	34 [7; 87]
Alter zu Screening, n (%)		
< 18 Jahre	44 (22)	20 (20)
≥ 18 Jahre	161 (79)	82 (80)
Geschlecht [w / m], %	55 / 45	51 / 49
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	172 (84)	87 (85)
nicht erfasst gemäß lokalen Bestimmungen	26 (13)	12 (12)
asiatisch und andere	7 (3) ^b	4 (4) ^b
Region, n (%)		
Europa	191 (93)	92 (90)
Nordamerika	14 (7)	10 (10)
Körpergewicht [kg], MW (SD)	61,9 (18,5)	63,2 (16,7)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	22,5 (4,6)	22,5 (4,2)
Schweißchlorid-Konzentration [mmol/l], Median [Min; Max]	89,5 [10,0; 126,0]	79,5 [13,0; 133,0]
FEV ₁ [% vom standardisierten Normalwerts], Median [Min; Max]	69,5 [35,8; 108,7]	69,2 [34,0; 107,6]
FEV ₁ [% vom standardisierten Normalwerts], n (%)		
< 40	5 (2)	5 (5)
≥ 40 bis < 70	99 (48)	47 (46)
≥ 70 bis ≤ 90	78 (38)	38 (37)
> 90	23 (11)	12 (12)
CFTR-Mutationsgruppe, n (%)		
≥ 1 RF-ähnliche Mutation	151 (74)	74 (73)
Keine RF-ähnliche Mutation	54 (26)	28 (28)
Therapieabbruch, n (%) ^c	9 (4)	0 (0)
Studienabbruch, n (%) ^d	8 (4)	0 (0)

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

Studie	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC	Placebo + BSC
Charakteristikum	N ^a = 205	N ^a = 102
Kategorie		
a. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b. eigene Berechnung		
c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (2 % vs. 0), Verweigerung weitere Verabreichung (1 % vs. 0), Schwangerschaft (1 % vs. 0). Alle randomisierten Patientinnen und Patienten haben die Therapie begonnen. Darüber hinaus haben 96 % vs. 100 % der Patientinnen und Patienten die Therapie wie geplant beendet.		
d. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (2 % vs. 0), Rücknahme der Einwilligung (1 % vs. 0), andere (1 % vs. 0). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 1 % vs. Kontrollarm: 0).		
BSC: Best supportive Care; BMI: Body-Mass-Index; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; ELX: Elexacaftor; FEV ₁ : forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RF: Restfunktion; SD: Standardabweichung; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Studienarmen weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Median 33 bzw. 34 Jahre alt und mehrheitlich kaukasischer Abstammung (84 %). In die Studie VX21-445-124 wurden Patientinnen und Patienten ab 6 Jahre eingeschlossen. 79 % der Studienteilnehmenden war mindestens 18 Jahre alt. Die Körpergröße und das Körpergewicht bzw. der Body-Mass-Index (BMI) lagen im Mittel innerhalb des Normalbereichs.

Die Patientinnen und Patienten hatten ein medianes FEV₁ von knapp 70 (als Anteil des standardisierten Normalwerts [in %]). Gemäß Einschlusskriterien der Studie VX21-445-124 sollten die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings ein FEV₁ von ≥ 40 % aufweisen. Wenige Patientinnen und Patienten wiesen zu Studienbeginn allerdings ein FEV₁ von < 40 % auf.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen, exklusive einer F508del- und Gating-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.

Gemäß Studienprotokoll musste eine stabile Medikation zur Behandlung der zystischen Fibrose, insbesondere für sino-pulmonale Erkrankungen, seit mindestens 28 Tagen vor Studienbeginn bestehen. Weiterhin sollte nach Möglichkeit die mit der zystischen Fibrose assoziierte Begleitbehandlung – vorrangig inhalative Antibiotika – bis zum Studienende stabil beibehalten werden. Weitere Einschränkungen bezüglich der Begleitmedikation zur Behandlung der zystischen Fibrose gab es nicht (siehe auch Tabelle 7).

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 hat.

Tabelle 9 zeigt die Vor- und Begleitbehandlung der Patientinnen und Patienten in der Studie VX21-445-124.

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 (%)	Begleit- medikation ^a n (%)	Behandlung vor 1. Gabe der Studienmedikation n (%)	Begleit- medikation ^a n (%)
VX21-445-124	N = 205		N = 102	
Medikamentöse Behandlung				
Antibiotika	122 (59,5) ^b	160 (78,0) ^b	53 (52,0) ^b	85 (83,3) ^b
intravenöse Antibiotika	1 (0,5)	15 (7,3) ^b	0	19 (18,6)
inhalative Medikation	187 (91,2) ^b	188 (91,7) ^b	90 (88,2) ^b	91 (89,2) ^b
Mukolytika	151 (73,7) ^b	152 (74,1) ^b	75 (73,5) ^b	77 (75,5) ^b
Bronchodilatoren	174 (84,9) ^b	176 (85,9) ^b	78 (76,5) ^b	80 (78,4) ^b
inhalative Kochsalzlösung	110 (53,7) ^c	116 (56,6)	61 (59,8) ^c	63 (61,8)
Digestiva, inkl. Enzyme	79 (38,5) ^c	81 (39,5)	36 (35,3) ^c	37 (36,3)
Pankreatin	52 (25,4) ^c	53 (25,9)	26 (25,5) ^c	27 (26,5)
Pancrelipase	20 (9,8) ^c	20 (9,8)	8 (7,8) ^c	8 (7,8)
Vitamine	157 (76,6) ^c	161 (78,5)	79 (77,5) ^c	81 (79,4)
Nicht medikamentöse Behandlung				
Physiotherapie	67 (32,7) ^b	68 (33,2) ^b	37 (36,3) ^b	37 (36,3) ^b
<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; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TEZ: Tezacaftor</p>				

Aus den Angaben zur Vor- und Begleitbehandlung geht hervor, dass die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn Antibiotika, inhalative Medikationen (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 21 in I Anhang C). Angaben zu einzelnen Wirkstoffen können dem Studienbericht entnommen werden. Die vom pU in Modul 4 A vorgelegten Angaben zeigen für die Behandlung mit Antibiotika, dass Anpassungen im Studienverlauf stattgefunden haben. So erhielten im Interventionsarm 46 % und im Vergleichsarm 65 % der Patientinnen und Patienten, die zu

Studienbeginn keine antibiotische Therapie erhielten, mindestens 1 Antibiotikum im Studienverlauf. Aus den Angaben im Studienbericht geht zudem hervor, dass im Studienverlauf auch bei den häufig eingesetzten inhalativen Antibiotika Tobramycin und Colistin Anpassungen vorgenommen wurden, unabhängig von der Empfehlung diese stabil zu halten. So erhielten zu Studienbeginn im Interventions- bzw. Vergleichsarm 13 % bzw. 9 % der Patientinnen und Patienten Tobramycin, während sich dieser Anteil im Studienverlauf auf 17 % bzw. 23 % erhöhte. Colistin erhielten zu Studienbeginn 25 % bzw. 23 % der Patientinnen und Patienten, während es im Studienverlauf 28 % bzw. 27 % waren. Für den Einsatz weiterer Therapien geht aus den detaillierten Angaben hervor, dass in kleinerem Umfang Patientinnen und Patienten während der Studie eine Behandlung neu begonnen haben. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass ein Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn bereits eine Behandlung mit inhalativer Medikation (91 % vs. 88 %), einschließlich Mukolytika und Bronchodilatoren erhielt. Ca. ein Drittel der Patientinnen und Patienten erhielt Physiotherapie (33 % vs. 36 %). Aus den vorliegenden Daten lässt sich 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 beendeten.

Gemäß den gültigen Leitlinien werden zur Eradikation verschiedener Erreger, die Infektionen der Lunge verursachen (insbesondere *Pseudomonas aeruginosa*), sowie zur Therapie bei pulmonalen Exazerbationen verschiedene Antibiotika einzeln oder als Kombinationstherapie in unterschiedlichen Therapieregimen eingesetzt. Die Wahl der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen, die Art der Applikation sowie die Dauer der Therapie sind dabei patientenindividuell zu treffen [14,15]. Zusätzlich sollen Supportivtherapien als Dauerbehandlung unabhängig von der jeweiligen bakteriellen Besiedlung der Atemwege durchgeführt werden. Diese umfassen insbesondere inhalative Therapien mit Mukolytika, Bronchodilatoren und Kochsalzlösungen. Darüber hinaus empfehlen die Leitlinien Physiotherapie, insbesondere das Erlernen von Techniken zur Sekret Drainage und Thoraxmobilisation (damit die Physiotherapie selbstständig zu Hause durchgeführt werden kann), sowie ernährungstherapeutische Maßnahmen, sofern dies patientenindividuell indiziert ist [14].

Zusammenfassend werden die in der Studie VX21-445-124 eingesetzten Begleitbehandlungen als hinreichende Annäherung zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erachtet.

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			
VX21-445-124	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie VX21-445-124 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass die Nicht-Klasse-I-Mutationen der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten den Mutationen bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland mit mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, entsprechen. Er gibt weiter an, dass der überwiegende Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung war, davon 12 % deutsche Patientinnen und Patienten, 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. 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.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - pulmonale Exazerbationen
 - schwere pulmonale Exazerbationen
 - Symptomatik gemessen anhand der Domänen zur Symptomatik des Instrumentes CFQ-R
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Instrumentes CFQ-R
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - 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 ^a	Pulmonale Exazerbationen	Schwere pulmonale Exazerbationen ^b	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	SUEs ^c	Schwere UEs ^{c, d}	Abbruch wegen UEs	Ausschlag (PT, UEs)
VX21-445-124	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. operationalisiert über Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen c. ohne PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad 3 oder 4. Zur Beurteilung des Schweregrads eines UEs bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten durch die Prüferin / durch den Prüfer konnten die Referenzbereiche für pädiatrische klinische Laborparameter von denen der CTCAE abweichen (siehe Fließtext)</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>									

Anmerkungen zu den Endpunkten

Pulmonale Exazerbationen

In der Studie wurde eine pulmonale Exazerbation über das Auftreten von mindestens 4 der folgenden Symptome / Zeichen definiert, die eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (intravenös, inhaliert oder oral) erforderlich machten:

- Veränderung des Sputums
- neue oder verstärkte Hämoptyse
- verstärkter Husten
- verstärkte Dyspnoe
- Unwohlsein, Fatigue oder Lethargie
- Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$
- Anorexie oder Gewichtsverlust
- Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit

- Veränderung des Sinusausflusses
- Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums
- Abnahme der Lungenfunktion um 10 %
- auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiografische Veränderung

Diese Definition der pulmonalen Exazerbationen wird als adäquat angesehen.

Der pU unterteilt pulmonale Exazerbationen in:

- pulmonale Exazerbationen
- Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen
- mittels intravenösen Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen

Für die vorliegende Dossierbewertung werden pulmonale Exazerbationen und die Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen herangezogen. Die pulmonalen Exazerbationen werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausgewertet über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis und die Ereignisrate (Anzahl von Ereignissen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr), um für diesen zentralen Endpunkt nicht nur das Auftreten, sondern auch die Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen über den gesamten Studienverlauf zu berücksichtigen.

Die Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen bildet das Auftreten von schweren pulmonalen Exazerbationen ab. Die Auswertung erfolgte post hoc. Es ist anzumerken, dass die Ereignisse einer schweren pulmonalen Exazerbation ebenfalls in den Endpunkt pulmonale Exazerbationen eingehen. Die Anzahl von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 schweren pulmonalen Exazerbation beträgt nur etwa ein Drittel der Anzahl von Patientinnen und Patienten mit jeglicher pulmonalen Exazerbation (siehe Tabelle 13). Da über diesen Endpunkt ausschließlich schwere pulmonale Exazerbationen und damit ein höherer Schweregrad separat abgebildet wird, ist in der vorliegenden Datensituation eine erneute Betrachtung dieser Ereignisse angemessen. Dieser Aspekt wird im Rahmen der Gesamtabwägung zum Zusatznutzen (siehe Abschnitt I 5.2) berücksichtigt. Für den Endpunkt schwere pulmonale Exazerbationen liegen ausschließlich Auswertungen über den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis vor.

Mittels intravenösen Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen sind bereits durch die pulmonalen Exazerbationen, die zu Hospitalisierungen führen, abgebildet und werden daher nicht weiter betrachtet.

CFQ-R

Zur Beurteilung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie das Instrument CFQ-R verwendet. Das Instrument umfasst mehrere Versionen: eine Patientenversion für unterschiedliche Altersgruppen (6 bis 11 Jahre, 12 bis 13 Jahre und ≥ 14 Jahre) und eine Eltern- / Betreuer-Version (6 bis 13 Jahre).

Die Patientenversionen für Kinder der Altersgruppen von 6 bis 11 Jahren und 12 bis 13 Jahren besteht aus 2 Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, gastrointestinale Symptome) und 6 Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung). Bei Kindern von 6 bis 11 Jahren werden die Fragen von einer Interviewerin / einem Interviewer gestellt, während Kinder im Alter von 12 oder 13 Jahren den Fragebogen selbst ausfüllen. Die Patientenversion für Jugendliche ab 14 Jahren oder Erwachsene enthält zusätzlich zu den Domänen der Kinderversionen 1 weitere Domäne zur Symptomatik (Gewichtsprobleme) und 3 weitere Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Vitalität, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung). Zusätzlich wurde in der Studie für die Altersgruppe von 6 bis 13 Jahren auch eine Eltern- / Betreuer-Version des CFQ-R verwendet, die die Einschätzung der Eltern bzw. Betreuer zur Symptomatik sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfragt. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird die Patientenversion des Fragebogens herangezogen. Die Version für Eltern- / Betreuer wird ergänzend dargestellt.

Der pU legt für Domänen, die in allen patientenberichteten Fragebogen-Versionen vorhanden sind, ausschließlich gemeinsame (gepoolte) Analysen vor. Diese Art der Auswertung war prädefiniert. Die gemeinsame Analyse von Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Altersklassen (6 bis 11 Jahre, 12 bis 13 Jahre, ≥ 14 Jahre) für die Domänen, die in allen Fragebogenversionen enthalten sind, ist sachgerecht. Es zeigen sich zwar für die Fragebogenversionen zu den Altersklasse 6 bis 11 Jahre sowie 12 bis 13 Jahre im Vergleich mit der Version ab 14 Jahren Unterschiede in der Art und Anzahl der je Domäne eingehenden Items, jedoch messen die entsprechenden Items die jeweils gleiche Domäne für die jeweilige Altersgruppe. Auswertungen zu Domänen, die gemäß Fragebogensystem nur bei Jugendlichen ab 14 Jahren und Erwachsenen erhoben werden (Vitalität, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung) werden nur für diese Altersgruppe herangezogen.

In der vorliegenden Dossierbewertung werden für alle Domänen des CFQ-R die auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) basierenden Analysen betrachtet. Diese Analysen ermöglichen eine Auswertung aller Domänen des CFQ-R und damit eine sinnvolle Interpretation des validierten Instruments unter Berücksichtigung aller Veränderungen der Symptomatik bzw. gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Studienverlauf bei potenziell progredientem Verlauf der Erkrankung.

Der pU legt zusätzlich in Anhang 4 G Responderanalysen zur absoluten Veränderung um ≥ 15 Punkte über 24 Wochen vor (Skalenspannweite 0 bis 100), die nicht präspezifiziert waren. Die in den vom pU vorgelegten Auswertungen verwendeten Responsekriterien von 15 Punkten entsprechen den in den Allgemeinen Methoden des Instituts [16] beschriebenen Anforderungen für Responsekriterien, die hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbilden. Weitere Angaben zur Operationalisierung legt der pU nicht vor. Es geht zum einen aus den Angaben nicht hervor, ob mit der vom pU benannten Veränderung entweder eine Verbesserung oder eine Verschlechterung gemeint ist oder ob jegliche Veränderung um mindestens 15 Punkte, d. h. sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung, als Ereignis ausgewertet wird. Darüber hinaus kann aufgrund fehlender Angaben nur vermutet werden, dass es sich bei den als Responder erfassten Patientinnen und Patienten um solche handelt, die die Responseschwelle zu irgendeinem Zeitpunkt bis Woche 24 überschritten haben. Bei der vorliegenden progredienten Erkrankung wären Responderanalysen zu Woche 24 wünschenswert.

Schwere UEs

In der Studie VX21-445-124 fand die Schweregradeinteilung gemäß CTCAE-Kriterien statt, wobei ein schweres UE als ein UE von Grad ≥ 3 definiert war. Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurde für die Beurteilung des Schweregrads eines UEs von der Prüffärztin oder vom Prüfarzt berücksichtigt, dass die Referenzbereiche für pädiatrische klinische Laborparameter von denen der CTCAE abweichen können. Es bleibt dabei unklar, welche Referenzbereiche stattdessen für die jeweilige Schweregradeinteilung verwendet wurden und ob alle Prüffärztinnen und Prüffärzte hierfür die gleichen Referenzbereiche zugrunde gelegt haben.

Insgesamt sind in der Studie nur wenige schwere UEs aufgetreten, die Ergebnisse sind zudem konsistent mit den aufgetretenen SUEs (siehe auch Tabelle 13). Die Ergebnisse zu den schweren UEs werden herangezogen, aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten ist jedoch die Aussagesicherheit für diesen Endpunkt reduziert (siehe dazu auch Abschnitt I 4.2).

In I Anhang B ergänzend dargestellte Endpunkte

Folgende Endpunkte werden in I Anhang B ergänzend dargestellt:

- Lungenfunktion mittels FEV₁

Der Endpunkt FEV₁ (als Anteil vom standardisierten Normalwert [in %]) ist ein Lungenfunktionsparameter. Relevant für eine Nutzenbewertung sind die mit der Veränderung des FEV₁ verbundenen für Patientinnen und Patienten spürbaren Symptome oder die dadurch bedingte eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, die direkt in den Studien erhoben wurden. Es werden die Ergebnisse zu der absoluten Veränderung des FEV₁ (als Anteil

vom standardisierten Normalwert [in %]) über 24 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn ergänzend dargestellt.

- 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 VX21-445-124 sowohl zu Therapiebeginn als auch nach 24 Wochen Behandlung im Normalbereich liegt. Es werden die Ergebnisse zur absoluten Veränderung des BMI und zur absoluten Veränderung des altersabhängigen z-Score des BMI über 24 Wochen im Vergleich zu Studienbeginn ergänzend dargestellt.

I 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 ^a	Pulmonale Exazerbationen	Schwere pulmonale Exazerbationen ^b	Symptomatik (CFQ-R)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)	SUEs ^c	Schwere UEs ^{c,d}	Abbruch wegen UEs	Ausschlag (PT, UEs)
VX21-445-124	N	N	N	N	N	N	N ^e	N	N	N

a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs.
b. Operationalisiert als Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen
c. ohne PT „infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“
d. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad 3 oder 4. Zur Beurteilung des Schweregrads eines UEs bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten durch die Prüferin / durch den Prüfer konnten die Referenzbereiche für pädiatrische klinische Laborparameter von denen der CTCAE abweichen (siehe Abschnitt I 4.1)
e. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt schwere UEs die Aussagesicherheit herabgesetzt (siehe Abschnitt I 4.1).

BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte wird als niedrig bewertet. Für den Endpunkt schwere UEs ist die Aussagesicherheit allerdings aufgrund der in Abschnitt I 4.1 genannten Gründe reduziert.

Insgesamt verbleibt für die vorliegende Nutzenbewertung eine Unsicherheit, ob die Ergebnisse der Studie VX21-445-124 auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die keine in der Studie untersuchten Nicht-Klasse-I-Mutationen, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, aufweisen (zur Erläuterung siehe Kapitel I 3). Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher reduziert. Auf Basis der Informationen aus der Studie VX21-445-124 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 13, Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer

F508del- und Gating-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabellen zu häufigen UEs, häufigen SUEs, häufigen schweren UEs und Abbruch wegen UEs sind in I 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
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
VX21-445-124					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^a	205	1 (0,5)	102	0 (0)	–
Morbidität					
pulmonale Exazerbationen ^b	205	18 (8,8)	102	26 (25,5)	0,34 [0,20; 0,58]; < 0,001 ^c
schwere pulmonale Exazerbationen ^d	205	3 (1,5)	102	11 (10,8)	0,13 [0,04; 0,45]; 0,001 ^c
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^e	205	192 (93,7)	102	94 (92,2)	–
SUEs ^e	205	14 (6,8)	102	3 (2,9)	2,32 [0,68; 7,90]; 0,171 ^f
schwere UEs ^{e, g}	205	14 (6,8)	102	2 (2,0)	3,48 [0,81; 15,03]; 0,075 ^f
Abbruch wegen UEs ^e	205	5 (2,4)	102	0 (0)	– ^h ; 0,120 ^f
Ausschlag (PT, UEs)	205	45 (22,0)	102	1 (1,0)	22,39 [3,13; 160,13]; < 0,001 ^f
<p>a. Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität beruhen auf den Angaben zu tödlich verlaufenen UEs. b. Zur Definition pulmonaler Exazerbationen siehe Abschnitt I 4.1. c. RR, KI und p-Wert: generalisiertes lineares Modell (binomial-Verteilung mit log-Link); adjustiert bezgl. FEV₁ %, Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥ 1 RF-ähnliche Mutation vs. keine RF-ähnliche Mutation) d. operationalisiert als Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen, zur Definition siehe Abschnitt I 4.1 e. ohne PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ f. eigene Berechnung p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [17]) g. Operationalisiert als CTCAE-Grad 3 und 4. Zur Beurteilung des Schweregrads eines UEs bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten durch die Prüferin / durch den Prüfer konnten die Referenzbereiche für pädiatrische klinische Laborparameter von denen der CTCAE abweichen (siehe Abschnitt I 4.1). h. keine Darstellung von RR und KI, da nicht informativ</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ELX: Elexacaftor; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RF: Restfunktion (Residual Function); RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, Ereignisanzahl pro Zeit) – 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 Ratenverhältnis [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	n _E / Patienten- jahre ^a	Ereignisse pro Patientin bzw. Patient pro Jahr ^b	N	n _E / Patienten- jahre ^a	Ereignisse pro Patientin bzw. Patient pro Jahr ^b	
VX21-445-124							
Morbidität							
pulmonale Exazerbationen ^c	205	21 / 101,2	0,17	102	40 / 51,5	0,63	0,28 [0,15; 0,51]; < 0,001
schwere pulmonale Exazerbationen ^d	k. A.						
<p>a. Patientenjahre: Summe der Beobachtungsdauern aller Patientinnen und Patienten in Tagen, geteilt durch 336 (1 Jahr ist definiert als 336 Tage)</p> <p>b. Rate (pro Behandlungsgruppe) sowie Ratenverhältnis, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): Negativbinomialmodell; adjustiert bezgl. FEV₁ %, Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥ 1 RF-ähnliche Mutation vs. keine RF-ähnliche Mutation), logarithmierte Patientenjahre als Offset</p> <p>c. Zur Definition pulmonaler Exazerbationen siehe Abschnitt I 4.1.</p> <p>d. operationalisiert als Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen, zur Definition siehe Abschnitt I 4.1</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; ELX: Elexacaftor; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n_E: Anzahl Ereignisse (Summe über alle Patientinnen und Patienten); N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RF: Restfunktion (Residual Function); TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>							

Tabelle 15: 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 ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung über 24 Wochen MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung über 24 Wochen MW ^b (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
VX21-445-124							
Morbidität							
Symptomatik (CFQ-R, Kinder [6–11 Jahre, 12–13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt) ^c							
Atmungssystem	202	64,1 (20,7)	17,5 (1,2)	102	65,8 (21,3)	–2,0 (1,6)	19,49 [15,52; 23,46]; < 0,001 SMD [95 %-KI]: 1,17 [0,91; 1,43]
gastrointestinale Symptome	202	80,1 (19,8)	0,0 (1,0)	102	84,4 (18,3)	–2,7 (1,4)	2,73 [–0,64; 6,09]; 0,113
Gewichtsprobleme ^d	173	83,4 (29,6)	2,2 (1,9)	92	83,3 (30,7)	–2,8 (2,7)	4,94 [–1,55; 11,42]; 0,135
Symptomatik (CFQ-R, Eltern- / Betreuer-Version [Kinder 6–13 Jahre]; ergänzend dargestellt) ^c							
Atmungssystem	29	82,5 (15,8)	6,5 (2,7)	10	83,1 (12,7)	0,7 (4,7)	5,83 [–5,19; 16,85]; 0,290
gastrointestinale Symptome	29	90,4 (12,1)	–2,4 (2,2)	10	87,8 (17,7)	–1,8 (3,8)	–0,63 [–9,48; 8,21]; 0,885
Gewichtsprobleme	29	62,1 (36,4)	8,5 (4,3)	10	60,0 (34,4)	–3,9 (7,5)	12,30 [–5,18; 29,78]; 0,162
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R, Kinder [6–11 Jahre, 12–13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt) ^c							
körperliches Wohlbefinden	202	67,6 (26,4)	9,8 (1,1)	102	67,6 (26,3)	–2,9 (1,6)	12,70 [8,92; 16,47]; < 0,001 SMD [95 %-KI]: 0,80 [0,56; 1,05]
Gefühlslage	202	76,7 (17,7)	3,1 (0,8)	102	78,2 (18,3)	–0,5 (1,1)	3,54 [0,85; 6,24]; 0,010 SMD [95 %-KI]: 0,31 [0,07; 0,55]
Vitalität ^d	173	55,8 (21,8)	9,4 (1,2)	92	58,6 (20,8)	–4,5 (1,7)	13,82 [9,76; 17,87]; < 0,001 SMD [95 %-KI]: 0,86 [0,60; 1,13]

Tabelle 15: 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
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung über 24 Wochen MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung über 24 Wochen MW ^b (SE)	
soziale Einschränkungen	202	66,1 (19,1)	5,7 (0,9)	102	68,6 (18,4)	-2,6 (1,2)	8,31 [5,34; 11,28]; < 0,001 SMD [95 %-KI]: 0,67 [0,42; 0,91]
Rollenfunktion ^d	170	79,0 (20,2)	5,2 (1,0)	91	81,0 (20,0)	-1,2 (1,4)	6,39 [2,98; 9,80]; < 0,001 SMD [95 %-KI]: 0,48 [0,22; 0,74]
Körperbild	202	78,1 (22,4)	2,7 (1,1)	102	81,1 (22,3)	-2,1 (1,5)	4,84 [1,28; 8,39]; 0,008 SMD [95 %-KI]: 0,32 [0,08; 0,56]
Essstörungen	202	87,8 (20,1)	2,5 (1,0)	102	89,5 (17,6)	-1,3 (1,4)	3,73 [0,40; 7,06]; 0,028 SMD [95 %-KI]: 0,27 [0,03; 0,51]
Therapiebelastung	202	60,9 (21,6)	6,7 (1,1)	102	60,1 (23,9)	1,8 (1,5)	4,86 [1,21; 8,51]; 0,009 SMD [95 %-KI]: 0,32 [0,08; 0,56]
subjektive Gesundheits- einschätzung ^d	173	55,8 (23,6)	12,1 (1,2)	92	59,5 (20,9)	-2,9 (1,7)	15,01 [10,89; 19,13]; < 0,001 SMD [95 %-KI]: 0,92 [0,66; 1,19]
<i>gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R, Eltern- / Betreuer-Version [Kinder 6–13 Jahre]; ergänzend dargestellt)^c</i>							
<i>körperliches Wohlbefinden</i>	29	87,1 (15,1)	2,8 (2,3)	10	92,9 (5,9)	-5,3 (4,0)	8,14 [-1,17; 17,45]; 0,085
<i>Gefühlslage</i>	29	83,9 (15,5)	0,5 (2,0)	10	83,3 (10,1)	-1,5 (3,5)	1,97 [-6,13; 10,06]; 0,625
<i>Vitalität</i>	29	77,9 (17,1)	-1,0 (2,2)	10	76,0 (11,8)	-0,5 (3,8)	-0,55 [-9,44; 8,34]; 0,901
<i>soziale Einschränkungen</i>	<i>Domäne für Eltern / Betreuer nicht vorgesehen</i>						
<i>Rollenfunktion</i>	<i>Domäne für Eltern / Betreuer nicht vorgesehen</i>						

Tabelle 15: 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 MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung über 24 Wochen MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung über 24 Wochen MW ^b (SE)	
Körperbild	29	79,3 (22,4)	4,4 (3,0)	10	71,1 (30,6)	-1,0 (5,2)	5,40 [-6,73; 17,52]; 0,372
Essstörungen	29	82,8 (22,5)	-0,4 (2,8)	10	75,0 (33,6)	-1,9 (5,0)	1,45 [-10,13; 13,02]; 0,801
Therapiebelastung	29	69,0 (19,6)	2,6 (2,8)	10	70,0 (23,5)	-10,4 (4,9)	13,01 [1,58; 24,44]; 0,027 SMD [95 %-KI]: 0,84 [0,09; 1,59]
subjektive Gesundheits- einschätzung	29	72,6 (18,8)	9,7 (2,7)	10	77,8 (12,8)	2,6 (4,8)	7,06 [-4,02; 18,13]; 0,204
Schulaktivitäten ^e	29	77,0 (19,5)	1,1 (2,6)	10	83,3 (14,2)	-0,7 (4,6)	1,83 [-8,95; 12,60]; 0,733

a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b. MW und SE (pro Behandlungsgruppe) sowie MWD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM; adjustiert bezgl. FEV1 %, Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥ 1 RF-ähnliche Mutation vs. keine RF-ähnliche Mutation). Effekt stellt den Unterschied in den über 24 Wochen gemittelten Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen dar.

c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik / gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).

d. Domäne für Jugendliche (≥ 14 Jahre) oder Erwachsene; für Kinder [6 bis 11 Jahre, 12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen

e. Domäne für Eltern oder Betreuer; für Patientinnen und Patienten nicht vorgesehen

BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; ELX: Elexacaftor; FEV1: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RF: Restfunktion (Residual Function); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TEZ: Tezacaftor

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.1).

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie VX21-445-124 trat ausschließlich 1 Todesfall im Interventionsarm auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr). Es ergibt sich für pulmonale Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC.

Schwere pulmonale Exazerbationen

Auf Basis der Auswertung zu Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis zeigt sich für den Endpunkt schwere pulmonale Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Für Studie VX21-445-124 liegen keine Auswertungen auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr) vor. Es ergibt sich für schwere pulmonale Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC.

Symptomatik (CFQ-R)

Atmungssystem

Für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R zeigt sich 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) betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC.

Gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme

Für die Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme des CFQ-R zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)

Körperliches Wohlbefinden, subjektive Gesundheitseinschätzung

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R (die zuletzt genannte Domäne wurde nur bei Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren erhoben) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es liegen jedoch für beide Domänen Effektmodifikationen jeweils durch die Merkmale Alter und FEV₁ vor (siehe Abschnitt I 4.4). Innerhalb der Subgruppen wurde zunächst die Signifikanz und im Anschluss gegebenenfalls die Relevanz des Ergebnisses anhand des zur SMD zugehörigen 95 %-KI beurteilt. Für Patientinnen und Patientinnen ≥ 18 Jahre oder mit einem FEV₁ < 70 % ergibt sich für diese Domänen des CFQ-R jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten < 18 Jahre oder mit einem FEV₁ ≥ 70 % ergibt sich für diese Domänen des CFQ-R jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Vitalität, Rollenfunktion

Für die Domänen Vitalität und Rollenfunktion des CFQ-R (diese wurden jeweils nur bei Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren erhoben) zeigt sich 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 SMD betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei jeweils vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich für diese Domänen des CFQ-R jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC.

Soziale Einschränkungen

Für die Domäne soziale Einschränkung des CFQ-R zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor (siehe Abschnitt I 4.4). Innerhalb der Subgruppen wurde zunächst die Signifikanz und im Anschluss gegebenenfalls die Relevanz des Ergebnisses anhand des zur SMD zugehörigen 95 %-KI beurteilt. Für Patientinnen ergibt sich für diese Domäne ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC. Für Patienten ergibt sich für diese Domäne kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung

Für die Domänen Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung des CFQ-R zeigt sich 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 SMD betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für diese Domänen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

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

Spezifische UEs

Ausschlag (UEs)

Für den Endpunkt Ausschlag (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- FEV₁ (als Anteil des standardisierten Normalwerts [in %]) zu Studienbeginn (< 70 % vs. ≥ 70 %)

Alle genannten Subgruppenmerkmale und Trennwerte waren für den primären Endpunkt absolute Veränderung des FEV₁ von Studienbeginn bis Woche 24 präspezifiziert.

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. Subgruppenergebnisse, bei denen sich das Ausmaß zwischen den Subgruppen nicht unterscheidet, werden nicht dargestellt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung über 24 Wochen MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung über 24 Wochen MW ^b (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
VX21-445-124							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R, Kinder [6 bis 11 Jahre, 12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt) ^c							
körperliches Wohlbefinden							
Alter							
< 18 Jahre	42	85,3 (17,4)	3,2 (3,0)	20	84,5 (18,2)	-1,4 (4,1)	4,56 [-3,95; 13,08]; 0,288
≥ 18 Jahre	160	63,0 (26,4)	11,3 (1,3)	82	63,5 (26,4)	-3,4 (1,8)	14,78 [10,56; 19,00]; $< 0,001$ SMD [95 %-KI]: 0,92 [0,65; 1,20]
Gesamt	Interaktion:						p-Wert = 0,015 ^d
FEV ₁							
< 70 %	102	56,5 (27,5)	16,6 (1,7)	52	60,7 (27,1)	-3,3 (2,3)	19,97 [14,36; 25,58]; $< 0,001$ SMD [95 %-KI]: 1,19 [0,83; 1,56]
≥ 70 %	100	79,0 (19,5)	2,9 (1,4)	50	74,8 (23,7)	-2,8 (2,0)	5,70 [0,89; 10,51]; 0,020 SMD [95 %-KI]: 0,40 [0,06; 0,75]
Gesamt	Interaktion:						p-Wert = $< 0,001$ ^d

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung über 24 Wochen MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung über 24 Wochen MW ^b (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
soziale Einschränkungen							
Geschlecht							
männlich	91	71,6 (16,1)	2,6 (1,1)	50	70,8 (18,5)	-2,5 (1,5)	5,04 [1,34, 8,74]; 0,008 SMD [95 %-KI]: 0,47 [0,12; 0,82]
weiblich	111	61,5 (20,1)	8,2 (1,3)	52	66,5 (18,2)	-2,7 (1,9)	10,87 [6,33; 15,40]; <0,001 SMD [95 %-KI]: 0,79 [0,45; 1,13]
Gesamt						Interaktion:	p-Wert = 0,032 ^d
subjektive Gesundheitseinschätzung ^e							
Alter							
< 18 Jahre	13	72,7 (16,7)	16,7 (6,1)	10	64,4 (18,0)	12,6 (7,1)	4,02 [-13,58; 21,62]; 0,640
≥ 18 Jahre	160	54,4 (23,6)	12,6 (1,3)	82	58,9 (21,3)	-3,9 (1,7)	16,49 [12,27; 20,71]; < 0,001 SMD [95 %-KI]: 1,04 [0,76; 1,32]
Gesamt						Interaktion:	p-Wert = 0,020 ^d
FEV ₁							
< 70 %	100	48,9 (23,5)	16,8 (1,6)	49	55,6 (22,7)	-4,0 (2,3)	20,77 [15,25; 26,3]; < 0,001 SMD [95 %-KI]: 1,29 [0,92; 1,66]
≥ 70 %	73	65,3 (20,4)	5,8 (1,9)	43	64,1 (18,0)	-2,1 (2,4)	7,89 [1,83; 13,94]; 0,011 SMD [95 %-KI]: 0,49 [0,11; 0,88]
Gesamt						Interaktion:	p-Wert = 0,003 ^d

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung über 24 Wochen MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung über 24 Wochen MW ^b (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MW und SE (pro Behandlungsgruppe) sowie MWD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM; adjustiert bezgl. FEV₁ %, Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥ 1 RF-ähnliche Mutation vs. keine RF-ähnliche Mutation); in den nach Alter getrennten Subgruppen entfällt die Adjustierung diesbezüglich. Effekt stellt den Unterschied in den über 24 Wochen gemittelten Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen dar.</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik / gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>d. MMRM mit entsprechendem Interaktionsterm; adjustiert bezgl. FEV₁ %, Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥ 1 RF-ähnliche Mutation vs. keine RF-ähnliche Mutation). Bei der Untersuchung des Merkmals Alter entfällt die Adjustierung diesbezüglich.</p> <p>e. Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [6 bis 11 Jahre, 12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; ELX: Elexacaftor; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RF: Restfunktion (Residual Function); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TEZ: Tezacaftor</p>							

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Körperliches Wohlbefinden, subjektive Gesundheitseinschätzung

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R liegen jeweils Effektmodifikationen durch die Merkmale Alter und FEV₁ vor.

Für Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre oder mit einem FEV₁ < 70 % zeigt sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R 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 SMD betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei jeweils vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird jeweils als relevanter Effekt interpretiert. Für Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre oder mit einem FEV₁ < 70 % ergibt sich für diese Domänen jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC.

Für Patientinnen und Patientinnen mit einem $FEV_1 \geq 70\%$ zeigt sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R 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 SMD betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt jeweils relevant ist. Für Patientinnen und Patientinnen mit einem $FEV_1 \geq 70\%$ ergibt sich für diese Domänen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

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

Der pU legt dabei keine Informationen zu möglichen Abhängigkeiten zwischen den Subgruppenmerkmalen vor. Aus den im Dossier vorgelegten Daten geht jedoch hervor, dass die in die Studie VX21-445-124 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren tendenziell ein niedrigeres FEV_1 zu Studienbeginn aufwiesen. Daher wird davon ausgegangen, dass sich in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren eher Patientinnen und Patienten mit einem $FEV_1 \geq 70\%$ befinden und dass in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren eher solche mit einem $FEV_1 < 70\%$ sind. Aufgrund des progredienten Krankheitsverlaufs der zystischen Fibrose wird nachfolgend nur noch das Alter betrachtet.

Soziale Einschränkungen

Für die Domäne soziale Einschränkungen des CFQ-R liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor.

Für Patientinnen zeigt sich für die Domäne soziale Einschränkung des CFQ-R ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Für Patientinnen ergibt sich für diese Domäne ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC.

Für Patienten zeigt sich für die Domäne soziale Einschränkung des CFQ-R ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC

gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Für Patienten ergibt sich für diese Domäne kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

I 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 [16].

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.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Morbidität geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Auf Basis der Definition für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen (siehe Abschnitt I 4.1) werden sowohl nicht schwere oder nicht schwerwiegende als auch schwere oder schwerwiegende Ereignisse erfasst. Es ist davon auszugehen, dass pulmonale Exazerbationen, die gemäß Definition eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie notwendig machen und ambulant behandelt werden können, einen geringeren Schweregrad aufweisen als pulmonale Exazerbationen, die zur Hospitalisierung führen. Die Anzahl von Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 schweren pulmonalen Exazerbation beträgt nur etwa ein Drittel der Anzahl von Patientinnen und Patienten mit jeglicher pulmonaler Exazerbation. Daher wird der Endpunkt der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Schwere pulmonale Exazerbationen

Der Endpunkt schwere pulmonale Exazerbationen ist operationalisiert als Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen. Eine Hospitalisierung stellt ein schwerwiegendes Ereignis dar. Der Endpunkt schwere pulmonale Exazerbationen wird daher der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Symptomatik (CFQ-R)**Atmungssystem**

Für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Die Domäne Atmungssystem des CFQ-R wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC Ereignisrate bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	0,5 % vs. 0 RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
pulmonale Exazerbationen	Ereignisrate: 0,17 vs. 0,63 Ratenverhältnis: 0,28 [0,15; 0,51] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
schwere pulmonale Exazerbationen	1,5 % vs. 10,8 % RR: 0,13 [0,04; 0,45] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Symptomatik (CFQ-R)		
Atmungssystem	mittlere Änderung: 17,5 vs. –2,0 MWD: 19,49 [15,52; 23,46] p < 0,001 SMD: 1,17 [0,91; 1,43] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,40 < KI _u Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
gastrointestinale Symptome	mittlere Änderung: 0,0 vs. –2,7 MWD: 2,73 [–0,64; 6,09] p = 0,113	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gewichtsprobleme (≥ 14 Jahre)	mittlere Änderung: 2,2 vs. –2,8 MWD: 4,94 [–1,55; 11,42]; p = 0,135	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC Ereignisrate bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)		
körperliches Wohlbefinden Alter		
< 18 Jahre	mittlere Änderung: 3,2 vs. -1,4 MWD: 4,56 [-3,95; 13,08] p = 0,288	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 18 Jahre	mittlere Änderung: 11,3 vs. -3,4 MWD: 14,78 [10,56; 19,00] p < 0,001 SMD: 0,92 [0,65; 1,20] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,50 < KI _u Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Gefühlslage	mittlere Änderung: 3,1 vs. -0,5 MWD: 3,54 [0,85; 6,24] p = 0,010 SMD: 0,31 [0,07; 0,55] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Vitalität (≥ 14 Jahre)	mittlere Änderung: 9,4 vs. -4,5 MWD: 13,82 [9,76; 17,87] p < 0,001 SMD: 0,86 [0,60; 1,13] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,50 < KI _u Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
soziale Einschränkungen Geschlecht		
männlich	mittlere Änderung: 2,6 vs. -2,5 MWD: 5,04 [1,34; 8,74] p = 0,008 SMD: 0,47 [0,12; 0,82] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
weiblich	mittlere Änderung: 8,2 vs. -2,7 MWD: 10,87 [6,33; 15,40] p < 0,001 SMD: 0,79 [0,45; 1,13] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,30 < KI _u \leq 0,50 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Rollenfunktion (≥ 14 Jahre)	mittlere Änderung: 5,2 vs. -1,2 MWD: 6,39 [2,98; 9,80] p < 0,001 SMD: 0,48 [0,22; 0,74] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,20 < KI _u \leq 0,30 Zusatznutzen, Ausmaß: gering

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC Ereignisrate bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Körperbild	mittlere Änderung: 2,7 vs. -2,1 MWD: 4,84 [1,28; 8,39] p = 0,008 SMD: 0,32 [0,08; 0,56] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen	mittlere Änderung: 2,5 vs. -1,3 MWD: 3,73 [0,40; 7,06] p = 0,028 SMD: 0,27 [0,03; 0,51] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung	mittlere Änderung: 6,7 vs. 1,8 MWD: 4,86 [1,21; 8,51] p = 0,009 SMD: 0,32 [0,08; 0,56] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
subjektive Gesundheits- einschätzung (≥ 14 Jahre) Alter		
< 18 Jahre	mittlere Änderung: 16,7 vs. 12,6 MWD: 4,02 [-13,58; 21,62] p = 0,640	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
≥ 18 Jahre	mittlere Änderung: 12,6 vs. -3,9 MWD: 16,49 [12,27; 20,71] p < 0,001 SMD: 1,04 [0,76; 1,32] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,50 < KI _u Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Nebenwirkungen		
SUEs	6,8 % vs. 2,9 % RR: 2,32 [0,68; 7,90] p = 0,171	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UEs	6,8 % vs. 2,0 % RR: 3,48 [0,81; 15,03] p = 0,075	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	2,4 % vs. 0 % RR: - ^d p = 0,120	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC Ereignisrate bzw. Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Ausschlag (UEs)	22,0 % vs. 1,0 % RR: 22,39 [3,13; 160,13] RR: 0,04 [0,01; 0,32] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer 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_o bzw. KI_u)</p> <p>c. Liegt das KI für die SMD 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. keine Darstellung von RR und KI, da nicht informativ</p> <p>e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; ELX: Elexacaftor; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere pulmonale Exazerbationen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ pulmonale Exazerbationen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Atmungssystem (Symptomatik CFQ-R): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R) <ul style="list-style-type: none"> ▪ körperliches Wohlbefinden <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (≥ 18 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ Vitalität (≥ 14 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▪ soziale Einschränkungen <ul style="list-style-type: none"> ▫ Geschlecht (weiblich): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ Rollenfunktion (≥ 14 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ subjektive Gesundheitseinschätzung (≥ 14 Jahre) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (≥ 18 Jahre): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	
	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausschlag (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Es liegen ausschließlich Daten zu Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren vor. Für Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren liegen keine Daten vor.	
BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; UE: unerwünschtes Ereignis	

Die vorliegende Fragestellung umfasst Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutationen, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen. Aus der Studie VX21-445-124 liegen Ergebnisse zu Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren vor. Für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren legt der pU keine Daten vor.

Das Merkmal Alter stellt für 2 Domänen des CFQ-R einen Effektmodifikator dar. Aufgrund des progredienten Verlaufs der zystischen Fibrose ist allgemein davon auszugehen, dass sich die jüngeren Patientinnen und Patienten (< 18 Jahre) in einem weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden. Daher werden im Folgenden die Ergebnisse zum Zusatznutzen

von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Alter getrennt abgeleitet. Für die Domäne soziale Einschränkungen des CFQ-R stellt das Merkmal Geschlecht einen Effektmodifikator dar. Da Patientinnen und Patienten gleichermaßen von der Erkrankung betroffen sind und sich diese Effektmodifikation nur in einer Domäne des CFQ-R zeigt, wird dieses Merkmal in der Gesamtabwägung nicht weiter betrachtet.

Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren

Für Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren ergeben sich in der Gesamtschau der Ergebnisse mehrere positive Effekte von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC. Für schwere pulmonale Exazerbationen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Außerdem liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen vor. Es ist anzumerken, dass in diesen Endpunkt Ereignisse eingehen, die bereits im Endpunkt schwere pulmonale Exazerbationen berücksichtigt werden, sodass es sich hierbei nicht um gänzlich unabhängige Endpunkte handelt. Bei mehreren Domänen des CFQ-R zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich jeweils Anhaltspunkte für einen erheblichen, beträchtlichen oder geringen Zusatznutzen. Demgegenüber steht ein negativer Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen basierend auf einem spezifischen UE mit beträchtlichem Ausmaß. Dieser stellt die positiven Effekte, insbesondere den erheblichen Zusatznutzen bei schweren pulmonalen Exazerbationen sowie bei mehreren Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, nicht infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren zeigen sich auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie Morbidität für schwere pulmonale Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen sowie für pulmonale Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Wie bereits beschrieben, gehen in diesen Endpunkt Ereignisse ein, die auch im Endpunkt schwere pulmonale Exazerbationen berücksichtigt werden, sodass es sich hierbei nicht um gänzlich unabhängige Endpunkte handelt. Bei mehreren Domänen des CFQ-R zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich jeweils Anhaltspunkte für einen erheblichen, beträchtlichen oder geringen Zusatznutzen. Die Domänen Vitalität und Rollenfunktion zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berücksichtigten dabei nur Patientinnen und Patienten von 14 bis 17 Jahren. Es ist unklar, ob diese Effekte auch auf jüngere Patientinnen und Patienten übertragbar sind,

da die entsprechenden Domänen des CFQ-R für jüngere Altersklassen nicht vorgesehen sind. Den positiven Effekten gegenüber steht ein negativer Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen basierend auf einem spezifischen UE mit beträchtlichem Ausmaß.

Die positiven Effekte überwiegen die negativen Effekte. Neben den Verbesserungen in den Endpunkten zur Morbidität zeigen sich positive Effekte in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Domänen Vitalität und Rollenfunktion des CFQ-R erlauben jedoch nur Aussagen für Jugendliche und damit nur für eine Teilpopulation der hier betrachteten Altersgruppe < 18 Jahren. Bei der Abwägung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass jüngere Patientinnen und Patienten aufgrund des progredienten Krankheitsverlaufs der zystischen Fibrose in der Regel eine weniger ausgeprägte Symptomatik aufweisen. Dies wird durch die Studienergebnisse bestätigt. Es bleibt daher unklar, ob die Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren kurzfristig (d. h. im Rahmen der im Anwendungsgebiet üblichen Studiendauer) im gleichen Maße von der Behandlung profitieren wie die Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren. Daten zum Langzeitverlauf liegen ebenfalls nicht vor. Daher wird insgesamt das Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 17 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutationen, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren vor. Es ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	BSC ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren: Zusatznutzen nicht belegt ▪ Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen^c ▪ Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen^c
<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>c. In die Studie VX21-445-124 wurden nur Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit folgenden Mutationen eingeschlossen: 2789+5G>A, 3272-26A>G, 3849+10kbC>T, P5L, R117C, L206W, V232D, T338I, R347H, A445E, S945L, L997F, D1152H, G85E, R347P, L1077P, M1101K. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit anderen Mutationen übertragen werden können.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der über alle Altersgruppen hinweg 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.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. European Medicines Agency. Kaftrio; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 16.06.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-x-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
3. European Medicines Agency. Kaftrio; Assessment report. 2025: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kaftrio>].
4. ClinicalTrials.gov. NCT05331183- Titel: Study to Evaluate Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) Long-term Safety and Efficacy in Subjects Without F508del [online]. 2024 [Zugriff: 05.03.2025]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05331183>.
5. Vertex Pharmaceuticals. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2025: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1215/#dossier>].
6. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E et al. The expanded French compassionate programme for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use in people with cystic fibrosis without a F508del CFTR variant: a real-world study. *Lancet Respir Med* 2024; 12(11): 888-900. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(24\)00208-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(24)00208-X).
7. Cromwell EA, Ostrenga JS, Sanders DB et al. Impact of the expanded label for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with no F508del variant in the USA. *Eur Respir J* 2024; 64(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.01146-2024>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ≥ 2 Jahre, mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive Gating-Mutation, exklusive F508del-Mutation) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. 2025: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/a25-62.html>].
9. Vertex Pharmaceuticals. Clinical Study Report. Study VX21-445-124. A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Years of Age and Older With a Non-F508del ELX/TEZ/IVA-responsive CFTR Mutation. 2023.
10. Vertex Pharmaceuticals. Zusatzanalysen für das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio) - Anwendungsgebiet A - VX21-445-124 [unveröffentlicht]. 2024.

11. Vertex Pharmaceuticals. A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Years of Age and Older With a Non-F508del ELX/TEZ/IVA-responsive CFTR Mutation [online]. [Zugriff: 11.06.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005320-38.
12. Vertex Pharmaceuticals. Evaluation of Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in Cystic Fibrosis Subjects Without an F508del Mutation [online]. 2024 [Zugriff: 11.06.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05274269>.
13. Vertex Pharmaceuticals. Fachinformation Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg / -75 mg/50 mg/100 mg, Filmtabletten [online]. 04.2025 [Zugriff: 08.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. S3-Leitlinie Lungenerkrankung bei Mukoviszidose: Pseudomonas aeruginosa (AWMF Registernr. 026-022) [online]. 2023 [Zugriff: 06.05.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/026-022|_S3_Lungenerkrankung-bei-Mukoviszidose-Pseudomonas-aeruginosa_2023-02_02.pdf.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Cystic fibrosis; diagnosis and management [NG78] [online]. 2025 [Zugriff: 06.05.2025]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
17. 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://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
(Ivacaftor OR VX-770) AND (Tezacaftor OR VX-661) AND (Elexacaftor OR VX-445)[Intervention/treatment]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

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

Suchstrategie
(Ivacaftor* OR VX-770 OR (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. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
Elexacaftor, VX-445, VX445

I Anhang B Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ und BMI

Tabelle 20: Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ (als Anteil vom standardisierten Normalwert [in %]) 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 MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung über 24 Wochen MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung über 24 Wochen MW ^b (SE)	
VX21-445-124							
Morbidität							
FEV ₁ ^c (absolute Veränderung)	192	67,5 (17,6)	8,9 (0,6)	98	68,1 (18,1)	-0,4 (0,8)	9,24 [7,22; 11,26]; < 0,001 ^d SMD [95 %-KI]: 1,11 [0,85; 1,37]
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^b (SE)	MWD [95 %-KI]; p-Wert ^b
BMI ([kg/m ²], absolute Veränderung)	196	22,5 (4,6)	0,8 (0,1)	102	22,5 (4,2)	0,4 (0,1)	0,47 [0,24; 0,69] < 0,001 ^e
BMI (alters- abhängiger z-Score, absolute Veränderung)	48	-0,3 (1,0)	0,2 (0,0)	24	-0,2 (1,0)	0,1 (0,1)	0,08 [-0,06; 0,22] 0,245 ^e
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die bei der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MW und SE (pro Behandlungsgruppe) sowie MWD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM; adjustiert bezgl. FEV₁ %, Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) und CFTR-Mutationsgruppe (≥ 1 RF-ähnliche Mutation, keine RF-ähnliche Mutation). Beim altersabhängigen BMI z-Score entfällt die Adjustierung bezgl. Alter.</p> <p>c. als Anteil vom standardisierten Normalwert [in %]; höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine bessere Funktion; positive Effekte (Intervention minus Vergleich) bedeuten einen Vorteil für die Intervention</p> <p>d. Erhebungen von Tag 15 wurden bei der Schätzung des Behandlungseffekts nicht berücksichtigt; eine Begründung legt der pU dafür nicht vor. Effekt stellt den Unterschied in den über 24 Wochen gemittelten Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen dar.</p> <p>e. Effekt stellt den Unterschied in den Änderungen (im Vergleich zum Ausgangswert) zwischen den Behandlungsgruppen in Woche 24 dar.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; ELX: Elexacaftor; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutische Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RF: Restfunktion (Residual Function); SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TEZ: Tezacaftor</p>							

I Anhang C Begleitbehandlung im Studienverlauf

Tabelle 21: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC n (%)	Placebo + BSC n (%)
Art der symptomatischen Therapie		
Patientengruppe		
Kategorie		
VX21-445-124	N^a = 205	N^a = 102
Antibiotika^b		
Alle Patientinnen und Patienten (mit oder ohne Antibiotikabehandlung zu Studienbeginn)		
Antibiotikatherapie zu Studienbeginn		
keine Antibiotikatherapie	83 (40,5)	49 (48,0)
1 Antibiotikatherapie	73 (35,6)	30 (29,4)
≥ 2 Antibiotikatherapien	49 (23,9)	23 (22,6)
≥ 1 i. v. Antibiotikatherapie ^c	1 (0,5)	0 (0)
Antibiotikatherapie während der Studie		
keine Antibiotikatherapie	45 (22,0)	17 (16,7)
1–3 Antibiotikatherapien	118 (57,6)	46 (45,1)
≥ 4 Antibiotikatherapien	42 (20,5)	39 (38,2)
keine i. v. Antibiotikatherapie ^c	190 (92,7)	83 (81,4)
1 i. v. Antibiotikatherapie ^c	4 (2,0)	0 (0)
≥ 2 i. v. Antibiotikatherapie ^c	11 (5,4)	19 (18,6)
Antibiotikatherapie zu Woche 24	N = 197	N = 102
keine Antibiotikatherapie	86 (43,7)	46 (45,1)
1 Antibiotikatherapie	69 (35,0)	29 (28,4)
≥ 2 Antibiotikatherapien	42 (21,3)	27 (26,5)
≥ 1 i. v. Antibiotikatherapie ^c	1 (0,5)	0 (0)
Patientinnen und Patienten ohne Antibiotikabehandlung zu Studienbeginn	N = 83	N = 49
Antibiotikatherapie während der Studie		
keine Antibiotikatherapie	45 (54,2)	17 (34,7)
1–3 Antibiotikatherapien	32 (38,6)	23 (46,9)
≥ 4 Antibiotikatherapien	6 (7,2)	9 (18,4)
keine i. v. Antibiotikatherapie ^c	75 (90,4)	43 (87,8)
1 i. v. Antibiotikatherapie ^c	2 (2,4)	0 (0)
≥ 2 i. v. Antibiotikatherapie ^c	6 (7,2)	6 (12,2)

Tabelle 21: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Art der symptomatischen Therapie Patientengruppe Kategorie	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC n (%)	Placebo + BSC n (%)
Inhalative Medikation^d		
Alle Patientinnen und Patienten (mit oder ohne inhalative Medikation zu Studienbeginn)		
inhalative Medikation zu Studienbeginn		
keine inhalative Medikation	18 (8,8)	12 (11,8)
1 inhalative Medikation	24 (11,7)	17 (16,7)
≥ 2 inhalative Medikationen	163 (79,5)	73 (71,6)
inhalative Medikation während der Studie		
keine inhalative Medikation	17 (8,3)	11 (10,8)
1 inhalative Medikation	21 (10,4)	17 (16,7)
≥ 2 inhalative Medikationen	167 (81,5)	74 (72,6)
inhalative Medikation zu Woche 24		
keine inhalative Medikation	N = 197 19 (9,6)	N = 102 12 (11,8)
1 inhalative Medikation	19 (9,6)	18 (17,7)
≥ 2 inhalative Medikationen	159 (80,7)	72 (70,6)
Patientinnen und Patienten ohne inhalative Medikation zu Studienbeginn		
inhalative Medikation während der Studie		
keine inhalative Medikation	17 (94,4)	11 (91,7)
1 inhalative Medikation	0 (0)	1 (8,3)
≥ 2 inhalative Medikationen	1 (5,6)	0 (0)
Mukolytika		
Alle Patientinnen und Patienten (mit oder ohne Mukolytika zu Studienbeginn)		
Mukolytika zu Studienbeginn		
keine Mukolytika	54 (26,3)	27 (26,5)
1 Mukolytikum	79 (38,5)	39 (38,2)
≥ 2 Mukolytika	72 (35,1)	36 (35,3)
Mukolytika während der Studie		
keine Mukolytika	53 (25,9)	25 (24,5)
1 Mukolytikum	75 (36,6)	41 (40,2)
≥ 2 Mukolytika	77 (37,6)	36 (35,3)
Mukolytika zu Woche 24		
keine Mukolytika	N = 197 54 (27,4)	N = 102 26 (25,5)
1 Mukolytikum	75 (38,1)	40 (39,2)
≥ 2 Mukolytika	68 (34,5)	36 (35,3)

Tabelle 21: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC	Placebo + BSC
Art der symptomatischen Therapie		
Patientengruppe	n (%)	n (%)
Kategorie		
Patientinnen und Patienten ohne Mukolytika zu Studienbeginn	N = 54	N = 27
Mukolytika während der Studie		
keine Mukolytika	53 (98,2)	25 (92,6)
1 Mukolytikum	0 (0)	2 (7,4)
≥ 2 Mukolytika	1 (1,9)	0 (0)
Bronchodilatoren		
Alle Patientinnen und Patienten (mit oder ohne Bronchodilatoren zu Studienbeginn)		
Bronchodilatoren zu Studienbeginn		
keine Bronchodilatoren	31 (15,1)	24 (23,5)
1 Bronchodilatator	78 (38,1)	28 (27,5)
≥ 2 Bronchodilatoren	96 (46,8)	50 (49,0)
Bronchodilatoren während der Studie		
keine Bronchodilatoren	29 (14,2)	22 (21,6)
1 Bronchodilatator	74 (36,1)	24 (23,5)
≥ 2 Bronchodilatoren	102 (49,8)	56 (54,9)
Bronchodilatoren zu Woche 24	N = 197	N = 102
keine Bronchodilatoren	32 (16,2)	23 (22,6)
1 Bronchodilatator	72 (36,6)	30 (29,4)
≥ 2 Bronchodilatoren	93 (47,2)	49 (48,0)
Patientinnen und Patienten ohne Bronchodilatoren zu Studienbeginn	N = 31	N = 24
Bronchodilatoren während der Studie		
keine Bronchodilatoren	29 (93,6)	22 (91,7)
1 Bronchodilatator	1 (3,2)	1 (4,2)
≥ 2 Bronchodilatoren	1 (3,2)	1 (4,2)
Physiotherapie^e		
Alle Patientinnen und Patienten (mit oder ohne Physiotherapie zu Studienbeginn)		
Physiotherapie zu Studienbeginn		
keine Physiotherapie	138 (67,3)	65 (63,7)
1 Physiotherapie	62 (30,2)	31 (30,4)
≥ 2 Physiotherapien	5 (2,4)	6 (5,9)
Physiotherapie während der Studie		
keine Physiotherapie	137 (66,8)	65 (63,7)
1 Physiotherapie	63 (30,7)	30 (29,4)
≥ 2 Physiotherapien	5 (2,4)	7 (6,9)

Tabelle 21: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC	Placebo + BSC
Art der symptomatischen Therapie	n (%)	n (%)
Patientengruppe		
Kategorie		
Physiotherapie zu Woche 24	N = 197	N = 102
keine Physiotherapie	132 (67,0)	65 (63,7)
1 Physiotherapie	61 (31,0)	31 (30,4)
≥ 2 Physiotherapien	4 (2,0)	6 (5,9)
Patientinnen und Patienten ohne Physiotherapie zu Studienbeginn	N = 138	N = 65
Physiotherapie während der Studie		
keine Physiotherapie	137 (99,3)	65 (100,0)
1 Physiotherapie	1 (0,7)	0 (0)
≥ 2 Physiotherapien	0 (0)	0 (0)
CF-bezogene Medikation^f		
Alle Patientinnen und Patienten (mit oder ohne CF-bezogene Medikation zu Studienbeginn)		
CF-bezogene Medikation zu Studienbeginn		
keine CF-bezogene Medikation	10 (4,9)	0 (0)
1 CF-bezogene Medikation	5 (2,4)	14 (13,7)
2 CF-bezogene Medikation	23 (11,2)	12 (11,8)
3 CF-bezogene Medikation	19 (9,3)	9 (8,8)
4 CF-bezogene Medikation	36 (17,6)	19 (18,6)
≥ 5 CF-bezogene Medikation	112 (54,6)	48 (47,1)
CF-bezogene Medikation zu Woche 24	N = 197	N = 102
keine CF-bezogene Medikation	12 (6,1)	1 (1,0)
1 CF-bezogene Medikation	3 (1,5)	8 (7,8)
2 CF-bezogene Medikation	19 (9,6)	14 (13,7)
3 CF-bezogene Medikation	21 (10,7)	12 (11,8)
4 CF-bezogene Medikation	35 (17,8)	16 (15,7)
≥ 5 CF-bezogene Medikation	107 (54,3)	51 (50,0)

Tabelle 21: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Art der symptomatischen Therapie Patientengruppe Kategorie	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC n (%)	Placebo + BSC n (%)
<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>e. Angaben zur nicht pharmakologischen Behandlungen mit Positive Expiratory Pressure-Therapie, Atemwegssekret-Clearance-Therapie, Positive End-Expiratory Pressure-Therapie oder Physiotherapie Brust.</p> <p>f. Angaben zur Behandlung mit Mitteln bei obstruktiven Atemwegserkrankungen, Mukolytika, Antibiotika zur systemischen Anwendung, Digestiva, inkl. Enzyme, Antidiabetika, Gallen- und Lebertherapeutika, Allgemeine Diätetika, Mitteln gegen Obstipation, Prokinetika. Umfassen alle mit einer der folgenden Applikationsform: respiratorisch (inhalativ), intramuskulär, i. v., i. v. Bolus-Injektion, nasal oder oral</p> <p>BSC: Best supportive Care; CF: zystische Fibrose; ELX: Elexacaftor; i. v.: intravenös; IVA: Ivacaftor; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TEZ: Tezacaftor</p>		

I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für 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
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und 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 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC N = 205	Placebo + BSC N = 102
SOC^b		
PT^b		
VX21-445-124		
Gesamtrate UEs^c	192 (93,7)	94 (92,2)
Infections and infestations	131 (63,9)	55 (53,9)
Nasopharyngitis	42 (20,5)	20 (19,6)
Rhinitis	20 (9,8)	6 (5,9)
COVID-19	19 (9,3)	10 (9,8)
Influenza	18 (8,8)	2 (2,0)
Upper respiratory tract infection	17 (8,3)	10 (9,8)
Gastroenteritis	10 (4,9)	3 (2,9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	92 (44,9)	58 (56,9)
Cough	36 (17,6)	26 (25,5)
Sputum increased	20 (9,8)	13 (12,8)
Oropharyngeal pain	17 (8,3)	10 (9,8)
Haemoptysis	12 (5,9)	6 (5,9)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC N = 205	Placebo + BSC N = 102
Gastrointestinal disorders	81 (39,5)	40 (39,2)
Diarrhoea	26 (12,7)	10 (9,8)
Abdominal pain	17 (8,3)	13 (12,8)
Constipation	15 (7,3)	4 (3,9)
Vomiting	15 (7,3)	7 (6,9)
Abdominal pain upper	10 (4,9)	7 (6,9)
Nausea	10 (4,9)	2 (2,0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	72 (35,1)	3 (3,0)
Rash	45 (22,0)	1 (1,0)
Nervous system disorders	52 (25,4)	17 (16,7)
Headache	37 (18,1)	13 (12,8)
General disorders and administration site conditions	46 (22,4)	22 (21,6)
Pyrexia	27 (13,2)	14 (13,7)
Investigations	43 (21,0)	14 (13,7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	35 (17,1)	12 (11,8)
Psychiatric disorders	24 (11,7)	5 (4,9)
Eye disorders	21 (10,2)	2 (2,0)
Injury, poisoning and procedural complications	20 (9,8)	4 (3,9)
Reproductive system and breast disorders	14 (6,8)	3 (2,9)
Ear and labyrinth disorders	12 (5,9)	3 (2,9)
Metabolism and nutrition disorders	10 (4,9)	5 (4,9)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
c. Gesamtrate ohne PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“

BSC: Best supportive Care; COVID-19: Coronavirus Erkrankung 2019; 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 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC N = 205	Placebo + BSC N = 102
VX21-445-124		
Gesamtrate SUEs^{a, b}	14 (6,8)	3 (3,0)
a. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. b. Gesamtrate ohne 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 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC N = 205	Placebo + BSC N = 102
VX21-445-124		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad 3 und 4)^{a, b}	14 (6,8)	2 (2,0)
a. Für schwere UEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. b. Gesamtrate ohne PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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: Abbruch 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 = 205	Placebo + BSC N = 102
VX21-445-124		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	5 (2,4)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	1 (< 1)	0 (0)
Diarrhoea	1 (< 1)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	1 (< 1)	0 (0)
Hepatic cytolysis	1 (< 1)	0 (0)
Infections and infestations	1 (< 1)	0 (0)
Pneumonia	1 (< 1)	0 (0)
Investigations	1 (< 1)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	1 (< 1)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (< 1)	0 (0)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (< 1)	0 (0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (< 1)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (< 1)	0 (0)
Lung adenocarcinoma	1 (< 1)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (< 1)	0 (0)
Rash maculo-papular	1 (< 1)	0 (0)
a. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen 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		

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die folgenden Angaben aus der SmPC für Kaftrio gelten für alle Anwendungsgebiete.

Anwendungsgebiete

Kaftrio-Granulat wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei pädiatrischen Patienten von 2 bis unter 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der SmPC).

Kaftrio-Tabletten werden angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 der SmPC).

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, sollte das Vorliegen von mindestens einer auf Kaftrio ansprechenden Mutation mithilfe einer Genotypisierungsmethode bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

Es gibt nur wenige Patienten mit Mutationen, die nicht in Tabelle 5 der SmPC aufgeführt sind und auf Kaftrio ansprechen könnten. Bei solchen Patienten kann die Anwendung von Kaftrio in Erwägung gezogen werden, wenn der behandelnde Arzt der Ansicht ist, dass der potenzielle Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken überwiegt und der Patient einer strengen ärztlichen Überwachung unterliegt.

Dosierung

Patienten ab 2 Jahren sollten entsprechend den Dosisangaben in Tabelle 1-17 behandelt werden.

Tabelle 1-17: Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 2 Jahren

Alter	Körpergewicht	Morgendosis	Abenddosis
2 bis unter 6 Jahre	10 kg bis < 14 kg	Ein Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor/ 40 mg Tezacaftor/ 80 mg Elexacaftor	Ein Beutel Granulat mit 59,5 mg Ivacaftor
	≥ 14 kg	Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor	Ein Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor
6 bis unter 12 Jahre	<30 kg	Zwei Tabletten mit 37,5 mg Ivacaftor/ 25 mg Tezacaftor/ 50 mg Elexacaftor	Eine Tablette mit 75 mg Ivacaftor
	≥ 30 kg	Zwei Tabletten mit 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor	Eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor
Über 12 Jahre	-	Zwei Tabletten mit 75 mg Ivacaftor/ 50 mg Tezacaftor/ 100 mg Elexacaftor	Eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor

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

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen CYP3A-Inhibitoren oder starken CYP3A-Inhibitoren ist die Dosis entsprechend den Angaben in Tabelle 2 der SmPC zu reduzieren.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patientinnen und 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 3 der SmPC).

Es wurden keine Studien an Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) durchgeführt, aber es ist eine höhere Exposition als bei Patientinnen und

Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion zu erwarten. Patientinnen und Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sollten nicht mit Kaftrio behandelt werden.

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

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 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Kinder von 2 bis unter 6 Jahren:

Zum Einnehmen. Der gesamte Inhalt jedes Granulatbeutels sollte mit einem Teelöffel (5 ml) altersgerechter weicher Nahrung oder Flüssigkeit vermischt und die Mischung vollständig verzehrt werden. Die Nahrung oder Flüssigkeit sollte maximal Raumtemperatur haben. Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nach dem Mischen ist das Arzneimittel nachweislich eine Stunde lang stabil und sollte daher während dieses Zeitraums eingenommen werden. Einige Beispiele für weiche Nahrungsmittel oder Flüssigkeiten sind püriertes Obst oder Gemüse, Joghurt, Wasser, Milch oder Saft. Eine fetthaltige Mahlzeit oder eine Zwischenmahlzeit sollte unmittelbar vor oder nach der Einnahme eingenommen werden.

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

Patienten ab 6 Jahren:

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.

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

Gegenanzeigen

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.12
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.13	
II 2.1 Behandlungsdauer	II.13
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.14
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.14
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.16
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)	II.17
II 4 Literatur	II.18
II Anhang A Listen der Mutationen	II.24

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Zwischenschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten innerhalb des Schritts 2	II.8
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.12
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15
Tabelle 4: Liste der 17 Mutationen der Gruppen A	II.24
Tabelle 5: Liste der 90 Mutationen der Gruppen C	II.24
Tabelle 6: Liste der 389 Mutationen der Gruppen D	II.25

II Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in
der GKV-Zielpopulation II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die zystische Fibrose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

In früheren Verfahren zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wurden alle F508del-Mutationen bereits bewertet. Patientinnen und Patienten, die keine F508del-Mutationen aber eine Mutation der Klassen II bis VI aufweisen, wurden von der Bewertung dieser Anwendungsgebiete noch nicht erfasst. Von diesen Patientinnen und Patienten sind diejenigen ohne Gating-Mutation unter Berücksichtigung der in der Fachinformation [1,2] angegebenen Altersbeschränkung (ab 2 Jahren) Gegenstand der vorliegenden Bewertung. In Übereinstimmung damit charakterisiert der pU die Zielpopulation korrekt als Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del-Mutation und Gating-Mutation, im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen aufweisen. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wird im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor angewendet.

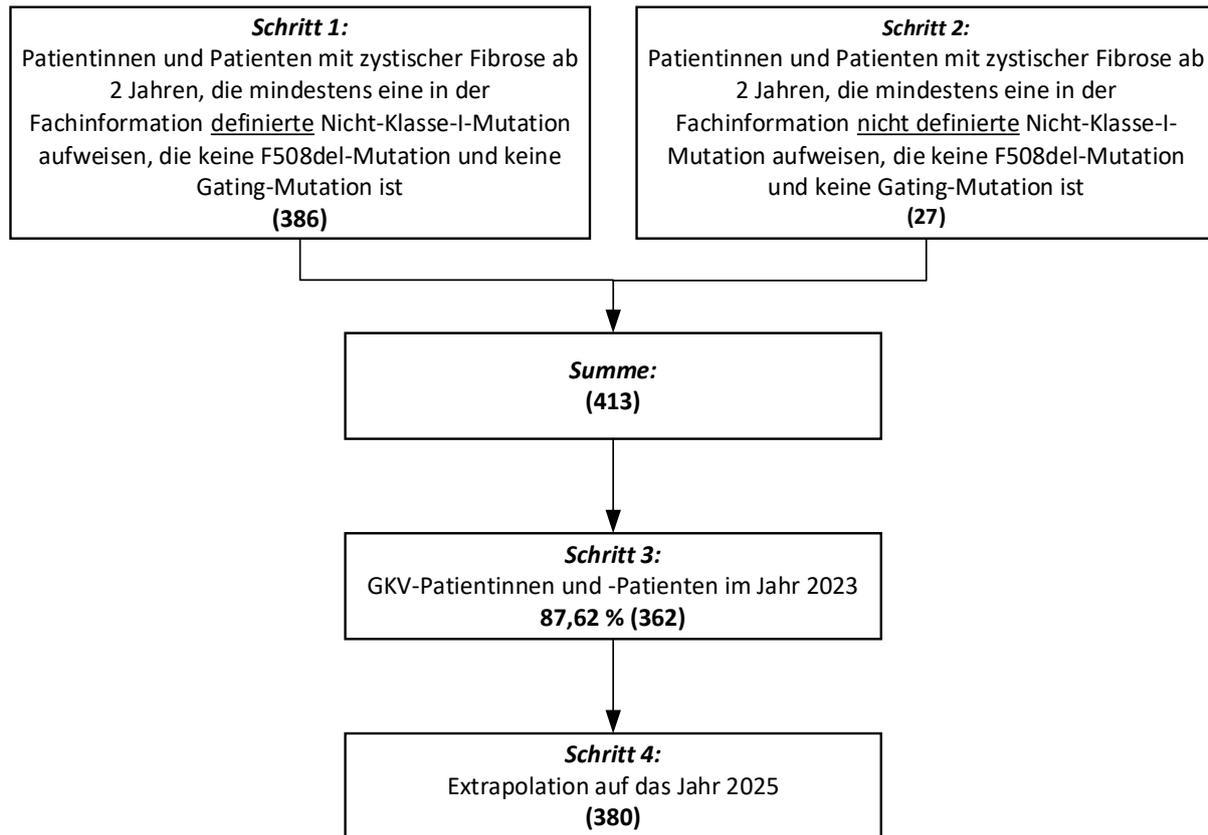
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an kausalen Therapien, welche die CFTR-Funktion und damit das klinische Ansprechen verbessern sowie die Morbiditätslast verringern.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte (siehe Abbildung 1).



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens eine in der Fachinformation definierte Nicht-Klasse-I-Mutation aufweisen, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist

Der pU zitiert einen Bericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers (Stichtag 21.02.2025, Berichtsjahr 2023) [3] zu einer von ihm gestellten Registeranfrage. Dort wird angegeben, dass 6964 lebende Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter ab 2 Jahren mit Verlaufsdaten und Zustimmung zur Datenweitergabe im Jahr 2023 identifiziert wurden. Davon war eine Anzahl von 6953 (99,84 %) genotypisiert. Basierend auf dem Ergebnisbericht [3] ermittelt der pU Patientenzahlen nach den von ihm angefragten Mutationsgruppen und berücksichtigt hierfür die Auszählungsergebnisse der Mutationsgruppen A (17 Mutationen), C (90 Mutationen) und D (389 Mutationen) (siehe Tabelle 4, Tabelle 5 und Tabelle 6 in II Anhang A). Abzüglich derjenigen Patientinnen und Patienten mit einer Gating-Mutation auf dem 2. Allel wiesen 225 Patientinnen und Patienten eine Mutation der Gruppe A auf, 134 Patientinnen und Patienten eine Mutation der Gruppe C und 27 Patientinnen und Patienten eine Mutation der Gruppe D. Die Auswertung folgte dabei einer hierarchischen Zählung, sodass jede Person nur 1-mal in die Analyse einging.

Der pU summiert die Patientenzahlen aus den Gruppen A, C und D und gibt somit eine Anzahl von 386 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren an, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation aufweisen, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens eine in der Fachinformation nicht definierte Nicht-Klasse-I-Mutation aufweisen, die keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation ist

Gemäß Fachinformation [1,2] können auch Patientinnen und Patienten mit weiteren sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen, deren Ansprechen auf eine Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor noch nicht gezeigt werden konnte, damit behandelt werden, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt. Der pU ermittelt die entsprechende Anzahl über mehrere Zwischenschritte (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Zwischenschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten innerhalb des Schritts 2

Schritt	Vorgehen des pU	abgezogene Patientenzahl ^a	Ergebnis (Patientenzahl)
2a	lebende genotypisierte Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter ab 2 Jahren mit Verlaufsdaten und Zustimmung zur Datenweitergabe im Jahr 2023	-	6953
2b	Patientinnen und Patienten mit 2 Klasse-I-Mutationen [4-6]	348	6605 ^b
2c	Patientinnen und Patienten ohne F508del-Mutation, bei denen trotz Genotypisierung keine Mutation identifiziert wird [3]	30	6575 ^b
2d	Patientinnen und Patienten mit homozygoter oder heterozygoter F508del-Mutation ab 2 Jahren [7-21]	6045	530 ^b
2e	Patientenzahl im Schritt 1	386	144 ^b
2f	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter ab 2 Jahren mit mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, mindestens 1 Gating-Mutation und keiner F508del-Mutation ^c	99	45
2g	Patientinnen und Patienten, die bei Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor ein Ansprechen zeigen [22]	Anteil 60 %	27
a. sofern nicht anders angegeben b. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU c. vergleiche paralleles Verfahren [23] pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Ausgehend von den über die Abfrage des Deutschen Mukoviszidose-Registers identifizierten 6953 lebenden genotypisierten Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter ab 2 Jahren mit Verlaufsdaten und Zustimmung zur Datenweitergabe im Jahr 2023 grenzt der pU die Zielpopulation unter Berücksichtigung diverser Patientengruppen (siehe Zwischenschritte

2b bis 2f in Tabelle 1) zunächst auf diejenigen mit weiteren Nicht-Klasse-I-Mutationen, exklusive F508del- und Gating-Mutation, ein, die für eine Behandlung infrage kommen könnten, jedoch bisher nicht in der Fachinformation [1,2] genannt sind. Er ermittelt so eine Anzahl von 45 Patientinnen und Patienten. Im letzten Schritt (siehe Zwischenschritt 2g in Tabelle 1) geht der pU davon aus, dass 60 % dieser Patientinnen und Patienten ein Ansprechen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor zeigen und bezieht sich hierbei auf eine Auswertung des französischen Compassionate Use Programme [22]. Im Rahmen dieses Programms wurde der Zugang zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor auf Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose im Alter von 6 Jahren und älter ausgeweitet, die keine F508del-Variante aufwiesen. Ausgenommen waren Menschen mit 2 Varianten, die zuvor als nicht ansprechend eingestuft wurden. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer an den 47 französischen Mukoviszidose-Zentren erhielten eine 4- bis 6-wöchige Gabe von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, und das Ansprechen wurde von einem zentralisierten Ausschuss anhand der Entwicklung der klinischen Daten, der Lungenfunktion und der Chloridkonzentration im Schweiß bestimmt. Das 1. Compassionate-Programm wurde am 19. Mai 2022 gestartet; bis zum 08. März 2024 wurden 516 Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose für die Aufnahme in diese Real-Word-Studie ermittelt. Somit berechnet der pU eine Anzahl von 27 Patientinnen und Patienten mit weiteren sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen (weder F508del-Mutation noch Gating-Mutation), die in einem Therapieversuch mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor ein Ansprechen zeigen.

In Summe berechnet der pU eine Anzahl von 413 (= 386 + 27) Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Schritt 3: GKV-Patientinnen und -Patienten im Jahr 2023

Ausgehend von einem GKV-Anteil von 87,62 % [24,25] berechnet der pU eine Anzahl von 362 GKV-Patientinnen und -Patienten im Jahr 2023.

Schritt 4: Extrapolation auf das Jahr 2025

Um die ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vom Jahr 2023 auf das Jahr 2025 zu extrapolieren, nimmt der pU eine lineare Regression vor. Diese basiert auf den Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2017 bis 2023 im Deutschen Mukoviszidose-Register [26-32].

Hieraus leitet der pU eine jährliche Steigerung der Zahl der insgesamt im Register erfassten Betroffenen um etwa 172 ab (2,4 % Steigung bzw. 9 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation entsprechend). Bezogen auf das Jahr 2025 gibt der pU somit eine Anzahl von 380 (= 362 + 9 + 9) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU errechnete Anzahl von 380 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Zwar ist das Vorgehen des pU rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Der maßgebliche Grund für die Unterschätzung ist jedoch, dass das methodische Vorgehen insbesondere bezüglich des Gesamtkollektives nicht adäquat ist:

Der pU zieht die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus einem Ergebnisbericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers heran [3]. Für das Berichtsjahr 2023 umfasst das Kollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers 7181 Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung [28]. 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 Sozialgesetzbuch (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 [33]. Zwar liegt im Berichtsband 2023 des Deutschen Mukoviszidose-Registers keine Angabe zur Anzahl aller jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten vor. Jedoch ist bereits in Verfahren aus dem Jahr 2020 [34] gemäß der Website des Mukoviszidose e. V. (Mitherausgeber des Berichtsbands) von einer Anzahl von bis zu 8000 und inzwischen mehr als 8000 [35] Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen.

Im Schritt 2b verweist der pU zwar auf die Quellen [4-6], in denen jedoch nicht beschrieben wird, wie der jeweilige Anteilswert ermittelt wurde.

Nachgeordnet ist anzumerken, dass die vom pU im Zwischenschritt 2g getätigte Annahme hinsichtlich einer Responderrate von 60 % (siehe Abschnitt II 1.3.1) anhand der zur Verfügung gestellten Quelle [22] nicht nachvollzogen werden kann. Zudem kann gemäß den Fachinformationen [1,2] die Anwendung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei den Patientinnen und Patienten ohne aufgelistete Mutation in Erwägung gezogen werden, wenn die behandelnde Ärztin bzw. der behandelnde Arzt der Ansicht ist, dass der potenzielle Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken überwiegt und die Patientin bzw. der Patient einer strengen ärztlichen Überwachung unterliegt. Somit ist die Operationalisierung des pU durch eine Responderrate fraglich.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation

in die Patientengruppe mit einem Alter von 2 bis 5 Jahren, die Patientengruppe mit einem Alter von 6 bis 17 Jahren und die Patientengruppe mit einem Alter ab 18 Jahren unterteilt. Zu Anteilen dieser Patientengruppen an der Zielpopulation liegen in Modul 3 A keine Angaben vor. Ausgehend von dem Bericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers [3], der auf Anfrage des pU erstellt wurde, ließe sich jedoch eine Schätzung vornehmen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten in Schritt 1 (siehe Abschnitt II 1.3.1) in einem Alter ab 18 Jahren betrug hier 64,0 % (= 247 / 386), der Anteil derjenigen in einem Alter von 6 bis 17 Jahren 26,7 % (= 103 / 386) und der Anteil derjenigen in einem Alter von 2 bis 5 Jahren 9,3 % (= 36 / 386). Bei dieser Berechnung ist die Gruppe derjenigen Patientinnen und Patienten mit in der Fachinformation nicht definierter Mutation (siehe Schritt 2 in Abschnitt II 1.3.1) nicht berücksichtigt.

II 1.3.4 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 die Jahre 2026 bis 2030 geht er von einer leicht steigenden Prävalenz aus. Dies basiert auf einer jährlichen Steigerung der Zahl der im Register erfassten Betroffenen um etwa 2,4 %. Diese Steigerung basiert auf der linearen Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2017 bis 2023 im Deutschen Mukoviszidose-Register [26-32] ermittelt hat.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl ^a der Patientinnen und Patienten	Kommentar
IVA/TEZ/ELX + IVA	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, davon	380 ^b	Die vom pU angegebene Patientenzahl stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Der maßgebliche Grund ist, dass sie sich auf Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung im Deutschen Mukoviszidose-Register bezieht und ohne diese Einschränkung von einer höheren Patientenzahl auszugehen ist.
	Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren	64,0 % ^c	-
	Patientinnen und Patienten von 6 bis 17 Jahren	26,7 % ^c	
	Patientinnen und Patienten von 2 bis 5 Jahren	9,3 % ^c	
<p>a. sofern nicht anders angegeben b. Angabe des pU c. Anteilswert an der GKV-Zielpopulation; eigene Berechnung basierend auf einem Ergebnisbericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers [3]</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; ELX: Elexacaftor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IVA: Ivacaftor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TEZ: Tezacaftor</p>			

II 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.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. 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 auch Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor behandelt werden, zusätzlich BSC erhalten und dementsprechend zusätzliche Kosten für BSC anfallen. Im Folgenden werden nur die Kosten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor bewertet. Die Kosten von BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [1,2].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [1,2].

Gemäß der Fachinformation [2] sind für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 14 kg morgens 1 Beutel Granulat mit 60 mg Ivacaftor/40 mg Tezacaftor/80 mg Elexacaftor und abends 1 Beutel Granulat mit 59,5 mg Ivacaftor zu verabreichen. Bei einem Körpergewicht von ≥ 14 kg und einem Alter von 2 bis 5 Jahren sind morgens 1 Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor und abends 1 Beutel Granulat mit 75 mg Ivacaftor zu verabreichen.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von < 30 kg sind gemäß Fachinformation [1] morgens 2 Tabletten mit 37,5 mg Ivacaftor/25 mg Tezacaftor/50 mg Elexacaftor und abends 1 Tablette mit 75 mg Ivacaftor zu verabreichen. Bei einem Körpergewicht von ≥ 30 kg und / oder einem Alter ab 12 Jahren sind morgens 2 Tabletten mit 75 mg Ivacaftor/50 mg Tezacaftor/100 mg Elexacaftor und abends 1 Tablette mit 150 mg Ivacaftor zu verabreichen.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor (59,5 mg Granulat und 75 mg Tabletten) geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2025 wieder.

Für Ivacaftor (75 mg Granulat und 150 mg Tabletten) steht jeweils eine etwas wirtschaftlichere Packungsgröße (56 Stück) als die vom pU herangezogene (28 Stück) zur Verfügung.

II 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.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor betragen laut den Angaben des pU 196 826,25 € pro Patientin bzw. Patient. Die Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten sind für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 14 kg und Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von < 30 kg plausibel. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg und Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg sowie Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren legt der pU nicht die wirtschaftlichere Packung von Ivacaftor zugrunde. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für diese Patientengruppen liegen dennoch in einer plausiblen Größenordnung.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
IVA/TEZ/ELX + IVA ^b	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	124 718,94 + 72 107,31	0	0	196 826,25	Die Angaben des pU sind für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von 10 kg bis < 14 kg und Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von < 30 kg plausibel. Für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg und Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg sowie Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren liegen die angegebenen Jahrestherapiekosten in einer plausiblen Größenordnung, obwohl der pU nicht die wirtschaftlichere Packung von IVA zugrunde legt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
BSC	siehe oben	Patientenindividuell			Die Kosten sind patientenindividuell unterschiedlich.	
<p>a. Angaben des pU b. Bei einem Vergleich von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber BSC allein sind Kosten von BSC auch für IVA/TEZ/ELX + IVA zusätzlich zu berücksichtigen. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; ELX: Elexacaftor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IVA: Ivacaftor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TEZ: Tezacaftor</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor. Er geht davon aus, dass sukzessive alle noch infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor behandelt werden könnten.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Der Kommentar zu den Angaben des pU entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

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

1. Vertex Pharmaceuticals. Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg / -75 mg/50 mg/100 mg, Filmtabletten [online]. 04.2025 [Zugriff: 08.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Vertex Pharmaceuticals. Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg/-75 mg/50 mg/100 mg Granulat im Beutel [online]. 04.2025 [Zugriff: 08.05.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Statistical Consulting Data Science. Mukoviszidose Registeranfrage Vertex. Patienten ohne F508del-Allel. 2025.
4. Cystic Fibrosis Trust. What are the causes of cystic fibrosis? [online]. 2025 [Zugriff: 21.03.2025]. URL: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/what-is-cystic-fibrosis/what-causes-cystic-fibrosis>.
5. European Medicines Agency. Assessment report: Kaftrio - International non-proprietary name: Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/WS2551. 2025.
6. Rubin JL, Kreindler JL. Letter to the editor: A contemporary assessment of CFTR modulator use and eligibility. J Cyst Fibros 2024. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2024.02.014>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)) [online]. 2021 [Zugriff: 24.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4707/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-584_BAnz.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)) [online]. 2021 [Zugriff: 24.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4711/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-585_BAnz.pdf.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und Gating-Mutation (inkl. R117H)) [online]. 2021 [Zugriff: 24.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5128/2021-11-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-685_BAnz.pdf.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und RF- Mutation)) [online]. 2021 [Zugriff: 24.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5123/2021-11-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-687_BAnz.pdf.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und andere bzw. unbekannte Mutation)) [online]. 2021 [Zugriff: 24.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5122/2021-11-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-689_BAnz.pdf.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)) [online]. 2022 [Zugriff: 24.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5571/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-773_BAnz.pdf.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (homozygot bzgl. F508del-Mutation)) [online]. 2022 [Zugriff: 24.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5566/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-774_BAnz.pdf.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und Gating-Mutation (inkl. R117H)) [online]. 2022 [Zugriff: 24.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5564/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-775_BAnz.pdf.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation)) [online]. 2022 [Zugriff: 24.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5562/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-776_BAnz.pdf.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und andere bzw. unbekannte Mutation)) [online]. 2022 [Zugriff: 24.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5565/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-777_BAnz.pdf.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ab 2 bis ≤ 5 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und andere bzw. unbekannte Mutation)) [online]. 2024 [Zugriff: 24.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6613/2024-05-16_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-1021_BAnz.pdf.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ab 2 bis ≤ 5 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und RF- Mutation)) [online]. 2024 [Zugriff: 24.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6615/2024-05-16_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-1020_BAnz.pdf.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ab 2 bis ≤ 5 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und Gating- Mutation)) [online]. 2024 [Zugriff: 24.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6610/2024-05-16_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-1019_BAnz.pdf.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ab 2 bis ≤ 5 Jahre (homozygot bzgl. F508del-Mutation)) [online]. 2024 [Zugriff: 24.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6617/2024-05-16_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-1018_BAnz.pdf.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ab 2 bis ≤ 5 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF- Mutation)) [online]. 2024 [Zugriff: 24.03.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6616/2024-05-16_AM-RL-XII_Ivacaftor_Tezacaftor_Elexacaftor_D-985_BAnz.pdf.

22. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E et al. The expanded French compassionate programme for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use in people with cystic fibrosis without a F508del CFTR variant: a real-world study. *Lancet Respir Med* 2024; 12(11): 888-900.

[https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(24\)00208-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(24)00208-x).

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ≥ 2 Jahre, mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive Gating-Mutation, exklusive F508del-Mutation); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter <https://www.iqwig.de/projekte/a25-62.html>].

24. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln_KF24Bund_August [online]. 2024 [Zugriff: 21.03.2025]. URL:

https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2024Bund_August_2024.pdf.

25. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen), Bevölkerungsstand zum 30.09.2024 [online]. 2024 [Zugriff: 21.03.2025].

URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#>.

26. Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2021 [online]. 2022 [Zugriff: 23.02.2024]. URL:

https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2021.pdf.

27. Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2022 [online]. 2023. URL:

https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2022.pdf.

28. Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2023 [online]. 2024 [Zugriff: 12.02.2025]. URL:

https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2023.pdf.

29. Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 23.02.2024]. URL:

https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2017.pdf.

30. Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018 [online]. 2019 [Zugriff: 23.02.2024]. URL:

https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf.

31. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 23.02.2024]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2019.pdf.
32. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 23.02.2024]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/Berichtsband_2020.pdf.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / Ivacaftor – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g15-14_lumacaftor-ivacaftor_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf.
34. 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: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-03_ivacaftor_addendum-zu-den-auftraegen-g20-18-g20-20-a20-77-a20-83_v1-0.pdf.
35. Mukoviszidose. Was ist Mukoviszidose / Cystische Fibrose (CF)? [online]. 2025 [Zugriff: 03.06.2025]. URL: <https://www.muko.info/mukoviszidose/ueber-die-erkrankung>.

II Anhang A Listen der Mutationen

Tabelle 4: Liste der 17 Mutationen der Gruppen A [3]

2789+5G->A	3272-26A->G	3849+10kbC->T	A455E	D1152H	G85E	L1077P	L206W
M1101K	P5L	R1066H	R117C	R347H	R347P	S945L	T338I
V232D							

Tabelle 5: Liste der 90 Mutationen der Gruppen C [3]

A1006E	A234D	A46D	D110H	D1270N	D1445N	D443Y	D579G
D614G	D924N	D985H	E1104V	E116K	E292K	E588V	E60K
E831X	E92K	F1016S	F1052V	F1078S	F191V	F311del	F311L
G1061R	G1069R	G1249R	G194R	G480C	G628R	G970S	H1054D
H1085R	H199Y	H939R	I1139V	I175V	I336K	I502T	I601F
I618N	I618T	K464N	L1065R	L1324P	L1335P	L15P	L165S
M152V	M952I	N1303K	P205S	P574H	P67L	Q552P	Q98R
R1066C	R1070Q	R1070W	R117G	R117L	R1283S	R258G	R334L
R334Q	R334W	R352Q	R352W	R600S	R74Q	R74W	R74W;D127 0N
R74W;V201 M;D1270N	R851L	R933G	S13F	S341P	S364P	S492F	S589N
S977F	T1036N	T1057R	T1086I	V1153E	V201M	V456A	Y1014C
Y1032C	Y563N						

Tabelle 6: Liste der 389 Mutationen der Gruppen D [3] (mehrseitige Tabelle)

1140-1151dup	1461insGAT	1507_1515del9	2055del9	2183A>G	2851A/G	293A->G	3007del6
3132T->G	3141del9	3143del9	314del9	3331del6	3410T->C	3523A->G	3601A->C
3761T->G	3791C/T	3850G->A	3978G->C	546insCTA	548insTAC	711+3A->G	A1025D
A1067P	A1067T	A1067V	A107G	A1081V	A1087P	A120T	A1319E
A1374D	A141D	A1466S	A155P	A234V	A238V	A309D	A349V
A357T	A455V	A457T	A462P	A534E	A554E	A566D	A62P
A872E	c.1367_1369dupTTG	C225R	C491R	C590Y	C866Y	D110E	D110N
D1152A	D1270Y	D1312G	D1377H	D192G	D192N	D373N	D426N
D443Y;G576A;R668C	D529G	D565G	D567N	D58H	D58V	D651H	D651N
D806G	D979A	D979V	D985Y	D993A	D993G	D993Y	E1104K
E1126K	E116Q	E1221V	E1228K	E1409K	E1433K	E193K	E217G
E264V	E282D	E384K	E403D	E474K	E527G	E56K	E822K
F1074L	F1099L	F1107L	F200I	F312del	F433L	F508C;S1251N	F508del;R1438W
F575Y	F587I	F587L	F693L(TTG)	F87L	F932S	G1047D	G1047R
G1123R	G1173S	G1237V	G1244R	G1247R	G1249E	G1265V	G126D
G1298V	G149R;G576A;R668C	G178E	G194V	G213E	G213E;R668C	G213V	G226R
G239R	G253R	G27E	G27R	G314E	G314R	G424S	G437D
G461R	G461V	G463V	G480D	G480S	G500D	G545R	G551A
G551R	G576A;R668C	G576A;S1359Y	G622D	G622V	G628A	G930E	G970D
G970V	H1079P	H1085P	H1375N	H1375P	H139L	H139R	H146R
H199Q	H609L	H620P	H620Q	H939R;H949L	H954P	I1023R	I105N
I1203V	I1234L	I1234V	I125T	I1269N	I1366N	I1366T	I148L
I148N	I331N	I336L	I444S	I497S	I506L	I506V	I506V;D1168G
I521S	I530N	I556V	I586V	I86M	I980K	K1060T	K162E
K464E	K522E	K522Q	K951E	L1011S	L102R;F1016S	L1227S	L137P
L1388P	L1480P	L159S	L15P;L1253F	L167R	L210P	L293P	L327P
L32P	L333F	L333H	L346P	L441P	L453S	L467F	L558F
L619S	L633P	L636P	L88S	L927P	L967F;L1096R	L973F	M1137R

Tabelle 6: Liste der 389 Mutationen der Gruppen D [3] (mehreseitige Tabelle)

M1137V	M1210K	M150K	M150R	M152L	M265R	M348K	M394L
M469V	M498I	M952T	M961L	N1088D	N1195T	N1303I	N186K
N187K	N396Y	N418S	N900K	P1013H	P1013L	P1021L	P1021T
P111L	P1372T	P140S	P439S	P499A	P750L	P798S	P988R
Q1012P	Q1209P	Q1291H	Q1291R	Q1313K	Q1352H	Q151K	Q179K
Q237E	Q237H	Q237P	Q30P	Q359K;T360K	Q359R	Q372H	Q493L
Q493R	Q98P	R1048G	R1066G	R1070P	R1162Q	R117C;G576A;R668C	R117L;L997F
R117P	R1239S	R1283G	R1283M	R1438W	R248K	R297Q	R31L
R347L	R516S	R553Q	R555G	R709Q	R74Q;R297Q	R74Q;V201M;D1270N	R74W;R1070W;D1270N
R74W;S945L	R74W;V201M	R74W;V201M;L997F	R751L	R75L	R75Q;L1065P	R75Q;N1088D	R75Q;S549N
R792G	R792Q	R810G	S1045Y	S108F	S1118F	S1159F	S1159P
S1188L	S13P	S158N	S182R	S18I	S18N	S308P	S434P
S50P	S519G	S531P	S549I	S557F	S589I	S624R	S686Y
S737F	S821G	S898R	S912L	S912L;G1244V	S912T	S955P	S977F;R1438W
T1086A	T1246I	T1299I	T1299K	T351I	T351S	T351S;R851L	T388M
T465I	T501A	T582S	T908N	T990I	V1008D	V1010D	V11I
V1240G	V1293G	V1293I	V1415F	V232A	V317A	V322M	V392G
V456F	V520I	V562I;A1006E	V562L	V591A	V603F	V920L	V920M
V93D	W1098C	W1282G	W1282R	W202C	W361R	W496R	Y1032N
Y1073C	Y1092H	Y109H	Y109N	Y122C	Y1381H	Y161C	Y161D
Y161S	Y301C	Y89C	Y913S	Y919C			