



IQWiG-Berichte – Nr. 1192

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

Dossierbewertung

Auftrag: A21-75
Version: 1.0
Stand: 30.08.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.05.2021

Interne Auftragsnummer

A21-75

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Thomas O. F. Wagner

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ulrike Mikulić
- Ulrich Grouven
- Florina Kerekes
- Marco Knellingen
- Katrin Nink
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Sonja Schiller

Schlagwörter

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

Keywords

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	9
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	10
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2)	10
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	10
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	10
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)	12
3.2.1 Behandlungsdauer	12
3.2.2 Verbrauch	12
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	12
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	13
3.2.6 Versorgungsanteile	13
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	14
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	14

4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	14
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	15
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	16
5	Literatur	23
Anhang A	Studie VX18-445-104 (ergänzend dargestellt)	25
Anhang B	Suchstrategien.....	31
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor.....	3
Tabelle 3: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor.....	6
Tabelle 5: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 6: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	10
Tabelle 7: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	14
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	14
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	15
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor.....	25
Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor	26
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor	26
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen; dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor	28
Tabelle 14: Ergebnisse für die Endpunkte FEV ₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor vs. Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor	30

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.05.2021 übermittelt.

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

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.05.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (nachfolgend Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor genannt) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor (nachfolgend Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor genannt) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR)-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Restfunktions(RF)-Mutation aufweisen.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine RF-Mutation aufweisen	Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RF: Restfunktion	

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

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

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie VX18-445-104

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

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

Unzureichende Studiendauer

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

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

Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine RF-Mutation aufweisen	Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RF: Restfunktion</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (nachfolgend Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor genannt) im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor (nachfolgend Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor genannt) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR)-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Restfunktions(RF)-Mutation aufweisen.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine RF-Mutation aufweisen	Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RF: Restfunktion	

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

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine Mindeststudiendauer von 8 Wochen angibt.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Die Suchstrategien des pU sind im Dossier dokumentiert.

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

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

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie VX18-445-104

Der pU zieht in seinem Dossier die Studie VX18-445-104 [3-5] für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor heran. In diese doppelblinde RCT wurden Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, bei denen eine heterozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen vorlag. Das 2. Allel musste entweder eine Gating-Mutation (einschließlich der R117H-Mutation) oder eine RF-Mutation aufweisen. Abhängig von der Art der Mutation bestand die Vergleichstherapie entweder aus Ivacaftor (Gating-Mutationen) oder Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (Restfunktions-Mutationen). Die Patientinnen und Patientinnen mussten weiterhin zum Zeitpunkt des Screenings ein forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV1) zwischen $\geq 40\%$ und $\leq 90\%$ des standardisierten Normalwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen. Für die vorliegende Bewertung entspricht die Teilpopulation mit einer RF-Mutation auf dem 2. Allel dem zu bewertenden Anwendungsgebiet. In dieser Teilpopulation wurden dem Interventionsarm 82 und dem Kontrollarm der Studie 81 Patientinnen und Patienten randomisiert zugeteilt.

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

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

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des FEV₁% gegenüber Studienbeginn. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Unzureichende Studiendauer

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

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

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine RF-Mutation aufweisen	Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RF: Restfunktion		

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die zystische Fibrose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Ivacaftor [7]. Demnach wird Ivacaftor im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine RF-Mutation tragen. Die folgenden 26 RF-Mutationen können auf dem 2. Allel des CFTR-Gens der Patientinnen und Patienten vorkommen: 711+3A>G, 2789+5G>A, 3272-26A>G, 3849+10kbC>T, E56K, P67L, R74W, D110E, D110H, R117C, E193K, L206W, R347H, R352Q, A455E, D579G, E831X, S945L, S977F, F1052V, K1060T, A1067T, R1070W, F1074L, D1152H und D1270N.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über folgende Schritte (siehe Tabelle 6):

Tabelle 6: Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anzahl der Patientinnen und Patienten
1	Anzahl der lebenden Patientinnen und Patienten im Register ab 12 Jahren mit Verlaufsdaten im Jahr 2019, davon	4696
	mit einer Genotypisierung, davon	4666
	mit einer heterozygoten F508del-Mutation, davon	1862
	mit einer RF-Mutation auf dem 2. Allel	196
2	gesetzlich krankenversichert (GKV-Anteil: 87,81 %)	173

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RF: Restfunktion

1) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose und einer heterozygoten F508del-Mutation und einer RF-Mutation auf dem 2. Allel, die ≥ 12 Jahre alt sind

Der pU zitiert einen Bericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers [10] zu einer von ihm gestellten Registeranfrage. Dort wird laut pU angegeben, dass im Jahr 2019 4696 lebende Patientinnen und Patienten im Register mit der Diagnose zystische Fibrose und Verlaufsdaten identifiziert wurden, die ≥ 12 Jahre alt sind. Davon sind laut pU 4666 genotypisiert. Wiederum davon haben 1862 eine heterozygote F508del-Mutation. Nochmals davon haben 196 eine RF-Mutation auf dem 2. Allel.

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

Basierend auf der Annahme, dass unter diesen Patientinnen und Patienten ein Anteil von 87,81 % gesetzlich versichert ist [11,12], geht der pU von 173 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine RF-Mutation auf dem 2. Allel aufweisen sowie ≥ 12 Jahre alt sind.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU errechnete Anzahl von 173 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Zwar ist das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist das methodische Vorgehen bezüglich des Schritts 1 nicht adäquat:

Der pU gibt an, die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem Ergebnisbericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers heranzuziehen [10]. Das Kollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers umfasst jedoch für das Berichtsjahr 2019 die 6463 erfassten Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung [13]. Maßgeblich wäre stattdessen auf die Anzahl aller lebender oder im Referenzjahr verstorbener Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland Bezug zu nehmen. Hierzu sind auch diejenigen zu zählen, für die im Deutschen Mukoviszidose-Register keine Verlaufsdaten und keine aktuellen Einwilligungserklärungen vorliegen. Für diese Grundgesamtheit hat der pU im Rahmen eines früheren Verfahrens nach § 35a Abs. 1 SGB V zu Lumacaftor/Ivacaftor aus dem Jahr 2015 die Anzahl aller bis zum 31.12.2012 jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten ($n = 8042$) verwendet [14]. Zwar liegt im Berichtsband 2019 des Deutschen Mukoviszidose-Registers keine Angabe zur Anzahl aller jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten vor. Jedoch ist gemäß der Website des Mukoviszidose e. V. (Mitherausgeber des Berichtsbandes) [15] von einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen [16].

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer gleichbleibenden Inzidenz und einer langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten aus. Die Prävalenz setzt er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung im

Auswertungskollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers [13] gleich (siehe hierzu die Ausführungen zu Schritt 1 oben).

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

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Ivacaftor wird in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor angewendet [7]. Der G-BA hat Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

3.2.1 Behandlungsdauer

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

3.2.2 Verbrauch

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

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für Ivacaftor wird jeweils eine Packung mit 28 Filmtabletten zugrunde gelegt. Es ist eine geringfügig wirtschaftlichere Packung mit 56 Filmtabletten verfügbar. Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor sowie Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

3.2.5 Jahrestherapiekosten

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

Die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor betragen 166 065,09 €. Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen ausschließlich die Arzneimittelkosten und sind in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass neu eingestellte Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation auf Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor eingestellt werden. Außerdem werden Patientinnen und Patienten von Ivacaftor umgestellt werden, wobei stabil auf Ivacaftor eingestellte Patientinnen und Patienten nicht vorrangig umgestellt werden. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation [7] ergeben sowie zu Therapieabbrüchen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Ivacaftor wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die eine F508del-Mutation und eine RF-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine RF-Mutation aufweisen	Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RF: Restfunktion</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ivacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine RF-Mutation aufweisen	173	Die vom pU errechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar.
<p>a. Angabe des pU CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RF: Restfunktion</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Ivacaftor + Ivacaftor/ Tezacaftor/Elexacaftor	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine RF-Mutation aufweisen	259 172,16	0	0	259 172,16	Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor pro Patientin bzw. Patient sind in der Größenordnung plausibel, auch wenn der pU nicht die geringfügig wirtschaftlichere Packung von Ivacaftor zugrunde legt.
Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor	im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine RF-Mutation aufweisen	166 065,09	0	0	166 065,09	Die Angaben des pU zu den Kosten von Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor pro Patientin bzw. Patient sind in der Größenordnung plausibel, auch wenn der pU nicht die geringfügig wirtschaftlichere Packung von Ivacaftor zugrunde legt.
a. Angaben des pU CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RF: Restfunktion						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die folgenden Angaben entstammen der Fachinformation zu Kalydeco®.

4.1 Anwendungsgebiete

Kalydeco-Tabletten werden angewendet:

- als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).*
- im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.*
- im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen haben (siehe Abschnitt 5.1).*

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen

	Morgens	Abends
Ivacaftor als Monotherapie		
6 Jahre und älter, ≥ 25 kg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor		
6 Jahre bis <12 Jahre, <30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 50 mg/Ivacaftor 75 mg	Eine Tablette Ivacaftor 75 mg
6 Jahre bis <12 Jahre, ≥30 kg	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg
Ivacaftor in Kombination with Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
12 Jahre und älter	Zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/Elexacaftor 100 mg	Eine Tablette Ivacaftor 150 mg

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

Versäumte Dosis

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

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

Gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren, entweder als Monotherapie oder im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, ist die Dosis zu reduzieren (siehe Tabelle 2 zu den Dosierungsempfehlungen). Die Dosierungsintervalle sind entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen bei gleichzeitiger Anwendung mit mäßigen oder starken CYP3A-Inhibitoren

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

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

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

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

Bei Anwendung als Abenddosis im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor sind die Dosierungsempfehlungen in Tabelle 3 zu beachten.

Tabelle 3: Dosierungsempfehlungen für Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion

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

	Mäßig eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)
12 Jahre und älter	Eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg einmal täglich am Morgen Keine Abenddosis	Die Anwendung wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist zu erwarten, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Bei Anwendung: eine Tablette Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg am Morgen einmal täglich oder weniger häufig einnehmen. Das Dosierungsintervall ist entsprechend dem klinischen Ansprechen und der Verträglichkeit anzupassen. Keine Abenddosis
Ivacaftor in einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor		
12 Jahre und älter	Die Anwendung wird nicht empfohlen. Die Anwendung sollte nur erwogen werden, wenn ein klarer medizinischer Bedarf vorliegt und zu erwarten ist, dass der Nutzen der Behandlung die Risiken übersteigt. Im Anwendungsfall: abwechseln zwischen zwei Tabletten Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg und einer Tablette Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg an alternierenden Tagen. Keine Abenddosis	Das Arzneimittel soll nicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ivacaftor bei Kindern unter 4 Monaten als Monotherapie, in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Kindern unter 6 Jahren oder in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

Ivacaftor-Tabletten sind zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit einzunehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Vertex Pharmaceuticals. A Phase 3 Study of VX-445 Combination Therapy in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Heterozygous for F508del and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes) [online]. 2020 [Zugriff: 18.06.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04058353>.
4. Vertex Pharmaceuticals. Clinical Study Report. Study VX18-445-104. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes). 21.08.2020. Version 1.0. 2020.
5. Euctr. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Heterozygous for the F508del Mutation and a Gating or Residual Function Mutation (F/G and F/RF Genotypes) [online]. 2020 [Zugriff: 13.04.2021]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-002835-76/DE>.
6. Vertex Pharmaceuticals. Symkevi 50 mg/75_100 mg/150 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 16.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Vertex Pharmaceuticals. Kalydeco 75 mg Filmtabletten; Kalydeco 150 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 16.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis [online]. 2009 [Zugriff: 09.07.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
10. Mukoviszidose e. V. Mukoviszidose Registeranfrage Vertex Report - STAT-UP. 2020.

11. Bmg. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln_KF20Bund_Juli 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
12. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011_Bevölkerungsstand zum 30.09.2020 [online]. 2021 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
13. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019. 2020.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / Ivacaftor – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 19.08.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g15-14_lumacaftor-ivacaftor_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf.
15. Mukoviszidose - Bundesverband Cystische Fibrose. Was ist Mukoviszidose / Cystische Fibrose? [online]. [Zugriff: 02.07.2021]. URL: <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation) – Addendum zu den Aufträgen G20-18, G20-20, A20-77, A20-83 [online]. 2021 [Zugriff: 19.08.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-03_ivacaftor_addendum-zu-den-auftraegen-g20-18-g20-20-a20-77-a20-83_v1-0.pdf.
17. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017 [online]. 2018. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2017.pdf.
18. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019.
19. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
20. Quittner AL, Sawicki GS, McMullen A et al. Psychometric evaluation of the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised in a national sample. *Qual Life Res* 2012; 21(7): 1267-1278. <https://dx.doi.org/10.1007/s11136-011-0036-z>.

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

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
VX18-445-104	RCT, doppelblind, parallel	Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ heterozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen und ▪ entweder einer Gating- (einschließlich der R117H-Mutation) oder einer RF-Mutation auf dem 2. Allel und ▪ FEV₁ ≥ 40 % und ≤ 90 % des Normwertes für Alter, Geschlecht und Größe zum Studienbeginn 	Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ^b (N = 133) Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^b (N = 126) davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^c : Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (n = 82) Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor ^b (n = 81)	Screening: 28 Tage Behandlung: ▪ Einleitungsphase: 28 Tage ▪ randomisierte Behandlung ^d : 8 Wochen Beobachtung ^e : 28 Tage nach Abschluss der Behandlung	93 Zentren in: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich 08/2019–06/2020	primär: absolute Änderung des FEV ₁ % über 8 Wochen gegenüber Studienbeginn sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus dem Dossier Modul 4 D.</p> <p>b. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer Basismedikation.</p> <p>c. Patientinnen und Patienten, die F508del heterozygot sind und auf dem 2. Allel eine RF-Mutation haben</p> <p>d. Bei der Visite zu Woche 8 hatten Patientinnen und Patienten die Möglichkeit in eine offene Extensionsstudie zu wechseln.</p> <p>e. Für Studienteilnehmer, die nach Abschluss der 8-wöchigen Behandlung innerhalb von 28 Tagen in die offene Extensionsstudie eingeschlossen wurden, war die Teilnahme an der Nachbeobachtung nicht erforderlich.</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RF: Restfunktion; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich
VX18-445-104	Einleitungsphase mit Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor	
	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 2-mal 75 mg/50 mg/100 mg, oral täglich (morgens) ^a +	Tezacaftor/Ivacaftor 100 mg/150 mg, oral täglich (morgens) ^a +
	Ivacaftor 150 mg täglich (abends) ^a	Ivacaftor 150 mg täglich (abends) ^a
Erlaubte Vor- und Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ stabile Medikation zur Behandlung der zystischen Fibrose 28 Tage vor Studienbeginn bis Studienende^b ▪ Prednison oder Prednisolon ≤ 10 mg/Tag dauerhaft oder ≤ 60 mg/Tag für bis zu 5 Tage 		
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ moderate und starke CYP3A-Induktoren und -Inhibitoren (außer Ciprofloxazin) ▪ andere CFTR-Modulatoren (außer Studienmedikation) 		
<p>a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer Basismedikation (siehe erlaubte Vor- und Begleitbehandlung in dieser Tabelle)</p> <p>b. Gemäß Studienprotokoll sollte die Vortherapie stabil weitergeführt werden, aus Modul 4 D geht jedoch hervor, dass in der Studie vereinzelt Anpassungen der Begleittherapie stattgefunden haben.</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; CYP: Cytochrome P450; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

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

Studie	IVA + IVA/TEZ/ELX ^a	TEZ/IVA + IVA ^a
Charakteristikum Kategorie	N ^b = 82	N ^b = 81
VX18-445-104		
Alter [Jahre], MW (SD)	40 (15)	42 (14)
Geschlecht [w / m], %	55 / 45	54 / 46
Abstammung, n (%)		
Weiß	74 (90)	70 (86)
Andere	0 (0)	3 (4)
Unbekannt	8 (10)	9 (11)
Region, n (%)		
Nordamerika	30 (37)	28 (35)
Europa und Australien	52 (63)	53 (65)
FEV ₁ [% vom standardisierten Normalwert], MW (SD)	67,8 (16,3)	68,1 (16,4)

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

Studie Charakteristikum Kategorie	IVA + IVA/TEZ/ELX ^a N ^b = 82	TEZ/IVA + IVA ^a N ^b = 81
FEV ₁ [% vom standardisierten Normalwert], n (%)		
< 40	1 (1)	2 (2)
≥ 40 bis < 70	43 (52)	38 (47)
≥ 70 bis ≤ 90	31 (38)	34 (42)
> 90	7 (9)	7 (9)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	24,3 (5,2)	24,7 (5,2)
Mutationen auf dem 2. Allel, n (%)		
F508del/3849+10kbC>T	20 (16)	19 (14)
F508del/2789+5G>A	9 (15)	15 (11)
F508del/A455E	8 (6)	14 (11)
F508del/3272-26A>G	11 (9)	9 (7)
F508del/S945L	7 (6)	4 (3)
F508del/D1152H	3 (2)	7 (5)
F508del/P67L	5 (4)	5 (4)
F508del/L206W	1 (1)	5 (4)
F508del/R352Q	3 (2)	1 (1)
F508del/711 +3A>G	1 (1)	1 (1)
F508del/R117C	1 (1)	1 (1)
F508del/D579G	0 (0)	1 (1)
F508del/R1070W	1 (1)	0 (0)
F508del/R347H	1 (1)	0 (0)
Behandlung vor Randomisierung ^c , n (%)		
Inhalation von Antibiotika	34 (41)	38 (47)
Inhalation von Bronchodilatoren	70 (85)	70 (86)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	37 (45)	30 (37)
Inhalation von Kortikosteroiden	k. A.	k. A.
Dornase alfa	k. A.	k. A.
Infektion mit Pseudomonas aeruginosa innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn, n (%)	54 (66)	48 (59)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<p>a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer Basismedikation. b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. c. Medikation, die bis zu 56 Tage vor der 1. Studienmedikation eingenommen wurde</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; ELX: Elexacaftor; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; k, A,: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TEZ: Tezacaftor; w: weiblich</p>		

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + IVA/TEZ/ELX ^a		TEZ/IVA + IVA ^a		IVA + IVA/TEZ/ELX vs. TEZ/IVA + IVA RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Studie 104					
Mortalität					
Gesamtmortalität	82	0 (0)	81	0 (0)	n. b.
Morbidität					
pulmonale Exazerbationen	keine verwertbaren Daten ^b				
schwerwiegende pulmonale Exazerbationen ^c	82	0 (0)	81	3 (3,70)	0,14 [0,01; 2,69]; 0,085 ^d
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik; Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene - gepoolt) Verbesserung \geq 15 Punkte ^e					
Atmungssystem	82	27 (32,9)	81	10 (12,4)	2,67 [1,38; 5,15]; 0,003 ^f
gastrointestinale Symptome	82	8 (9,8)	81	10 (12,3)	0,79 [0,33; 1,90]; 0,599 ^f
Gewichtsprobleme ^g	79	12 (15,2)	80	11 (13,8)	1,10 [0,52; 2,35]; 0,797 ^f
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
CFQ-R (Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt) Verbesserung \geq 15 Punkte ^e					
körperliches Wohlbefinden	82	14 (17,1)	81	5 (6,2)	2,77 [1,04; 7,32]; 0,041 ^f
Gefühlslage	82	5 (6,1)	81	5 (6,2)	0,99 [0,30; 3,28]; 0,984 ^f
Vitalität ^g	79	19 (24,1)	80	9 (11,3)	2,14 [1,03; 4,43]; 0,041 ^f
soziale Einschränkungen	82	10 (12,2)	81	8 (9,9)	1,23 [0,51; 2,97]; 0,638 ^f
Rollenfunktion ^g	79	8 (10,1)	80	8 (10,0)	1,01 [0,40; 2,57]; 0,979 ^f
Körperbild	82	10 (12,2)	81	7 (8,6)	1,41 [0,57; 3,53]; 0,461 ^f
Essstörungen	82	8 (9,8)	81	4 (4,9)	1,98 [0,62; 6,30]; 0,250 ^f
Therapiebelastung	82	18 (22,0)	81	9 (11,1)	1,98 [0,94; 4,14]; 0,071 ^f
subjektive Gesundheitseinschätzung ^g	79	19 (24,1)	80	7 (8,8)	2,75 [1,22; 6,17]; 0,014 ^f
Nebenwirkungen^h					
UEs (ergänzend dargestellt)	82	53 (64,6)	81	53 (65,4)	–
SUEs	82	1 (1,2)	81	3 (3,7)	0,33 [0,04; 3,15]; 0,332 ⁱ
Abbruch wegen UEs	82	1 (1,2)	81	0 (0)	2,96 [0,12; 71,70]; 0,529 ^d

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

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

Tabelle 14: Ergebnisse für die Endpunkte FEV₁ (als % vom standardisierten Normalwert) und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + Ivacaftor/ Tezacaftor/Elexacaftor vs. Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + IVA/TEZ/ELX ^a			TEZ/IVA + IVA ^a			IVA + IVA/TEZ/ELX vs. TEZ/IVA + IVA MD [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^c	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studien- verlauf MW (SE) ^c	
Studie 104							
Morbidität							
FEV ₁ ^d (absolute Veränderung)	60	67,77 (16,25)	2,44 (0,53)	63	68,11 (16,36)	0,49 (0,52)	1,96 [0,49; 3,43]; 0,009
BMI ([kg/m ²] absolute Veränderung)	70	24,29 (5,23)	0,23 (0,07)	68	24,68 (5,22)	0,12 (0,07)	0,12 [-0,09; 0,32]; 0,262
BMI (altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung ^e)	7	-0,08 (1,27)	-0,05 (0,04)	3	-0,23 (0,62)	0,07 (0,06)	-0,13 [-0,30; 0,05]; 0,136
<p>a. Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer Basismedikation.</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c. MMRM, adjustiert für Baseline FEV₁%, Baseline Schweißchlorid, Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar</p> <p>d. positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>e. nur für Patientinnen und Patienten ≤ 20 Jahre.</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; ELX: Elexacaftor; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; TEZ: Tezacaftor</p>							

Anhang B Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

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

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

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

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
elexacaftor OR VX-445 OR VX445 OR VX 445

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

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, Thomas O. F.	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Mukoviszidose e. V.	ja	nein	nein	ja	ja	nein	nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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