

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, 2 bis 5 Jahre, F508del-Mutation, homozygot)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored segments in various shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the text 'DOSSIERBEWERTUNG' in white, uppercase letters.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-123

Version: 1.0

Stand: 23.02.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1726

DOI: 10.60584/A23-123

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, 2 bis 5 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

05.12.2023

Interne Projektnummer

A23-123

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-123>

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

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, 2 bis 5 Jahre, F508del-Mutation, homozygot); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-123>.

Schlagwörter

Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor, Zystische Fibrose, Kind - Vorschul, Nutzenbewertung

Keywords

Ivacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor, Cystic fibrosis, Child - Preschool, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Michael Barker

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

Beteiligung von Betroffenen

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 der Mukoviszidose e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Katharina Hirsch
- Kirsten Janke
- Maximilian Kind
- Ulrike Lampert
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Veronika Schneck

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
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Granulat wird als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei pädiatrischen Patienten von 2 bis unter 6 Jahren angewendet, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis unter 6 Jahren (d. h. von 2 bis einschließlich 5 Jahren), die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

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 05.12.2023 übermittelt.

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.

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.

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 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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 Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.9
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.10
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.16
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.17
I 6 Literatur	I.18
I Anhang A Suchstrategien.....	I.21
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.22

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor	I.5
Tabelle 3: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor	I.9
Tabelle 5: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.17

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CF	zystische Fibrose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
ELX	Elexacaftor
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVA	Ivacaftor
MF	Minimalfunktion
PAES	Post-authorisation Efficacy Study
PASS	Post-authorisation Safety Study
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TEZ	Tezacaftor

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 05.12.2023 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 Lumacaftor/Ivacaftor als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR)-Gen sind.

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 im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

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

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

Ergebnisse

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine randomisierte kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien führt der pU zusätzlich eine

Informationsbeschaffung für nicht vergleichende Studien mit der Intervention durch und identifiziert die 1-armige Studie VX20-445-111 und deren Verlängerungsstudie VX20-445-112. Für seine Bewertung des Zusatznutzens zieht der pU primär Ergebnisse der Studie VX20-445-111 heran. Des Weiteren strebt der pU eine Übertragung von Studienergebnissen älterer Patientengruppen im Anwendungsgebiet auf die für die Nutzenbewertung relevante Population der 2- bis 5-Jährigen an. Eine Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU jedoch nicht durch.

Vom pU vorgelegte Daten

Studie VX20-445-111 und zugehörige Verlängerungsstudie VX20-445-112

Die Studie VX20-445-111 ist eine 1-armige, offene Studie zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die entweder homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen waren oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen waren und auf dem 2. Allel eine Mutationsfunktions(MF)-Mutation aufwiesen. In der Studie wurden insgesamt 23 Kinder der vorliegenden Fragestellung (homozygot für die F508del-Mutation) mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Granulat in Kombination mit Ivacaftor-Granulat in einer dem Körpergewicht angepassten Dosierung gemäß Fachinformation behandelt (Teil B der Studie). Im Anschluss an die 24-wöchige Behandlung in Teil B der Studie VX20-445-111 hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit an einer 1-armigen Verlängerungsstudie (Studie VX20-445-112) teilzunehmen, in der die Behandlung über einen Zeitraum von bis zu weiteren 192 Wochen fortgesetzt wurde. Primärer Endpunkt von Teil B der Studie VX20-445-111 sowie Studie VX20-445-112 war die Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit anhand von unerwünschten Ereignissen, sowie Labor- und Vitalparametern. Weitere Endpunkte beinhalteten u. a. pulmonale Exazerbationen, Wachstumsparameter, die Schweißchloridkonzentration, den Lung Clearance Index_{2,5} und weitere Laborparameter.

Für seine Nutzenbewertung zieht der pU primär Ergebnisse aus Teil B der Studie VX20-445-111 zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation sind, heran und stellt zusätzlich Ergebnisse einer Interimsanalyse der Studie VX20-445-112 nach 48 Wochen Behandlung (entspricht insgesamt Behandlungswoche 72) für die gesamte Studienpopulation unabhängig vom zugrunde liegenden Mutationstyp ergänzend dar.

Argumentation des pU zur Übertragbarkeit

Neben den Ergebnissen der Studien VX20-445-111 und VX20-445-112 berücksichtigt der pU weitere, von ihm durchgeführte Studien zu höheren Altersgruppen im Anwendungsgebiet und zieht diese für seine Argumentation zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Dazu bezieht sich der pU auf frühere Nutzenbewertungen zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bei

Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Altersgruppen, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (6 bis 11 Jahre, ab 12 Jahren), insbesondere auf Ergebnisse der Studien VX18-445-106 (6 bis 11 Jahre) und VX18-445-109 (ab 12 Jahre), da er von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit demselben Mutationstyp ausgeht.

Vom pU vorgelegte Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Bei der vom pU primär für seine Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Studie VX20-445-111 sowie der zugehörigen Verlängerungsstudie VX20-445-112 handelt es sich jeweils um 1-armige Studien, die keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Damit sind diese Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind, nicht geeignet.

Aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Studien bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren ist der Ansatz des pU, Studienergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf die Population der vorliegenden Fragestellung zu übertragen, nachvollziehbar. Jedoch liegen im Dossier keine Studien oder sonstige Informationen vor, um den Verlauf der Erkrankung unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Lumacaftor/Ivacaftor, für die Population der vorliegenden Fragestellung einzuschätzen. Aufgrund der fehlenden Vergleichsdaten basiert die Argumentation des pU zur Übertragung des Zusatznutzens zwischen verschiedenen Altersgruppen somit ausschließlich auf dem Vergleich von Ergebnissen zur Behandlung mit der Intervention.

Der pU legt keine Informationsbeschaffung zu nicht vergleichenden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, obwohl er zahlreiche Untersuchungen zur Behandlung der Population der vorliegenden Fragestellung mit Lumacaftor/Ivacaftor selbst durchgeführt hat. Die von ihm selbst durchgeführten Studien werden zwar teilweise in Modul 3 B des Dossiers benannt, zu keiner dieser Studien legt der pU jedoch eine Aufarbeitung der verfügbaren Informationen und Ergebnisse vor. Für die höheren Altersgruppen im vorliegenden Anwendungsgebiet legt der pU zu den relevanten Studien ebenfalls keine aufgearbeiteten Daten für die Übertragung vor. Eine umfassende Aufarbeitung aller für die Übertragung relevanten Ergebnisse zu Intervention und Vergleichstherapie liegt damit weder für die Altersgruppe der vorliegenden Fragestellung noch für die höheren Altersgruppen vor.

Ungeachtet der beschriebenen Mängel handelt es sich bei der zystischen Fibrose um eine progrediente Erkrankung, sodass für die Aufarbeitung und Diskussion zur Übertragbarkeit primär die Population der 6- bis 11-Jährigen herangezogen werden sollte. Für diese Altersgruppe wurde der Zusatznutzen im Rahmen der Dossierbewertung zu den Aufträgen

A22-16 und A22-22 für die Population der 6- bis 11-Jährigen jedoch als nicht belegt bewertet. Eine Übertragung des Zusatznutzens von älteren Patientinnen und Patienten auf die jüngere Altersgruppe ist damit ungeachtet der unzureichenden Aufarbeitung der Daten nicht möglich.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor 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/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 im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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 Lumacaftor/Ivacaftor als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR)-Gen sind.

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 im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt Lumacaftor/Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA. Der pU gibt zudem an, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor ebenso wie das zu bewertende Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor zusätzlich zu einer patientenindividuellen Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best supportive Care angewandt werde. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/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 Studien 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 15.09.2023)
- bibliografische Recherche zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 05.09.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 05.09.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 05.09.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (letzte Suche am 18.12.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für den Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung für nicht vergleichende Studien mit der Intervention durch und identifiziert die 1-armige Studie VX20-445-111 [2] und deren Verlängerungsstudie VX20-445-112 [3]. Eine Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU nicht durch. Für seine Bewertung des Zusatznutzens zieht der pU primär Ergebnisse der Studie VX20-445-111 heran. Des Weiteren strebt der pU eine Übertragung von Studienergebnissen älterer Patientengruppen im Anwendungsgebiet auf die für die Nutzenbewertung relevante Population der 2- bis 5-Jährigen an.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Population der vorliegenden Fragestellung abzuleiten. Dies wird im Folgenden näher begründet.

Vom pU vorgelegte Daten

Studie VX20-445-111 und zugehörige Verlängerungsstudie VX20-445-112

Die Studie VX20-445-111 ist eine 1-armige, offene Studie zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die entweder homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen waren oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen waren und auf dem 2. Allel eine Mutationsfunktions(MF)-Mutation aufwiesen. Gemäß Einschlusskriterien sollte bei den Patientinnen und Patienten zu Beginn der Behandlung eine stabile Erkrankung vorliegen.

Die Studiendurchführung erfolgte in 2 Teilen (Teil A und Teil B). Die Behandlungsdauer in Teil A der Studie betrug lediglich 15 Tage, in Teil B 24 Wochen. Der pU betrachtet für die Nutzenbewertung ausschließlich Teil B. In Teil B der Studie wurden insgesamt 23 Kinder der vorliegenden Fragestellung (homozygot für die F508del-Mutation) mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Granulat in Kombination mit Ivacaftor-Granulat in einer dem Körpergewicht angepassten Dosierung gemäß Fachinformation behandelt [4]. Im Anschluss an die 24-wöchige Behandlungsphase hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit an einer 1-armigen Verlängerungsstudie (Studie VX20-445-112) teilzunehmen, in der die Behandlung über einen Zeitraum von bis zu weiteren 192 Wochen fortgesetzt wurde. Patientinnen und Patienten, die während der Verlängerungsstudie ein Alter von 6 Jahren erreicht hatten, erhielten die Studienmedikation, wenn möglich, in Tablettenform in einer dem Körpergewicht angepassten Dosierung gemäß Fachinformation [5]. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung liegen Ergebnisse zu Teil B der Studie VX20-445-111 nach 24 Wochen Behandlung sowie Ergebnisse einer Interimsanalyse der Studie VX20-445-112 nach 48 Wochen Behandlung vor (entspricht insgesamt Behandlungswoche 72).

Primärer Endpunkt von Teil B der Studie VX20-445-111 sowie Studie VX20-445-112 war die Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit anhand von unerwünschten Ereignissen, sowie Labor- und Vitalparametern. Weitere Endpunkte beinhalteten u. a. pulmonale Exazerbationen, Wachstumsparameter, die Schweißchloridkonzentration, den Lung Clearance Index_{2,5} und weitere Laborparameter.

Für seine Nutzenbewertung zieht der pU primär Ergebnisse aus Teil B der Studie VX20-445-111 zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen waren, heran und stellt zusätzlich Ergebnisse der Interimsanalyse der Studie VX20-445-112 für die gesamte Studienpopulation unabhängig vom zugrunde liegenden Mutationstyp ergänzend dar.

Argumentation des pU zur Übertragbarkeit

Neben den Ergebnissen der Studien VX20-445-111 und VX20-445-112 berücksichtigt der pU weitere, von ihm durchgeführte Studien zu höheren Altersgruppen im Anwendungsgebiet und zieht diese für seine Argumentation zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Dazu bezieht sich der pU auf frühere Nutzenbewertungen zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Altersgruppen, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (6 bis 11 Jahre [6], ab 12 Jahren [7]), da er von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit demselben Mutationstyp ausgeht.

Der pU begründet die Übertragbarkeit mit einer aus seiner Sicht ausreichenden Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus, dem Erscheinungsbild der Erkrankung und hinreichend ähnlichen Ergebnissen zwischen den Patientinnen und Patienten der unterschiedlichen Altersgruppen. Für seine Argumentation bezieht sich der pU zur Altersgruppe von 6 bis 11 Jahren auf die 1-armige Studie VX18-445-106 [8] sowie die zugehörige Verlängerungsstudie VX19-445-107 [9] und zur Altersgruppe ab 12 Jahren auf die RCT VX18-445-109 [10]. Ergebnisse aus diesen Studien erwähnt der pU jedoch ausschließlich in seiner Argumentation zur Ableitung des Zusatznutzens und verweist auf die zugehörigen Verfahren zur Nutzenbewertung in den jeweiligen Altersgruppen. Die 1-armige Studie VX18-445-106 sowie die zugehörige Verlängerungsstudie VX19-445-107 sind in der Dossierbewertung zu den Aufträgen A22-16 und A22-22 beschrieben [11], die RCT VX18-445-109 war Gegenstand der Dossierbewertung sowie des Addendums zu den Aufträgen A20-77 und A21-03 [12,13].

Vom pU vorgelegte Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

1-armige Studien für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Bei der vom pU primär für seine Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Studie VX20-445-111 sowie der zugehörigen Verlängerungsstudie VX20-445-112 handelt es sich jeweils um 1-armige Studien, die keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Damit sind diese Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, nicht geeignet.

Übertragung von Ergebnissen älterer Patientinnen und Patienten (6 bis 11 Jahre und ≥ 12 Jahre) auf die Zielpopulation nicht geeignet

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf die Population der vorliegenden Fragestellung zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Studien bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren nachvollziehbar. Allerdings ist die Umsetzung des pU hierfür aus folgenden Gründen nicht geeignet.

Der pU legt zu nicht vergleichenden Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie keine Informationsbeschaffung vor. Damit liegen im Dossier auch keine Studien oder sonstige Informationen vor, um den Verlauf der Erkrankung unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Lumacaftor/Ivacaftor, für die Population der vorliegenden Fragestellung einzuschätzen. Aufgrund der fehlenden Vergleichsdaten basiert die Argumentation des pU zur Übertragung des Zusatznutzens zwischen verschiedenen Altersgruppen somit ausschließlich auf dem Vergleich von Ergebnissen zur Behandlung mit der Intervention.

Für die Patientengruppe der vorliegenden Fragestellung liegen jedoch Ergebnisse zur Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor aus zahlreichen vom pU selbst durchgeführten Studien vor. Insbesondere ist hier die RCT VX16-809-121 [14] zu nennen, die Gegenstand des Verfahrens der frühen Nutzenbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, war [15]. Diese Studie umfasst u. a. einen Behandlungsarm mit Lumacaftor/Ivacaftor entsprechend der für die vorliegende Nutzenbewertung vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (für weitere Informationen zur Studie siehe Dossierbewertung zum Auftrag A21-122 [16]). In Modul 3 B des Dossiers verweist der pU selbst auf diese Studie und beschreibt darüber hinaus, dass inzwischen zahlreiche Daten über die Anwendung von Lumacaftor/Ivacaftor bei der vorliegenden Patientengruppe aus dem Versorgungsalltag vorliegen. In dem Zusammenhang nennt er finale Ergebnisse der Studie VX14-809-108 [17]. Bei dieser Studie handelt es sich um eine Post-authorisation Safety Study (PASS) aus der der pU neben Daten aus einer weiteren 1-armigen Studie bereits für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor Ergebnisse aus einer Interimsanalyse zur Patientenpopulation der vorliegenden Fragestellung vorgelegt hat. Darüber hinaus wurde in diesem Verfahren vom pU in Modul 4 A des zugehörigen Dossiers die zum Zeitpunkt des damaligen Verfahrens noch laufende Post-authorisation Efficacy Study (PAES) VX18-809-128 zur Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor benannt, auf die auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) im Bewertungsbericht zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor für die Behandlung der Patientengruppe der vorliegenden Fragestellung mit Lumacaftor/Ivacaftor verweist [18],[19]. Es bleibt unklar, ob aus dieser Studie zwischenzeitlich Ergebnisse für die vorliegende Bewertung verfügbar sind. Obwohl die aufgeführten Studien vom pU selbst durchgeführt wurden, legt er für die vorliegende Nutzenbewertung keine Aufarbeitung der Informationen und Ergebnisse zur Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor aus diesen Studien vor.

Grundsätzlich wäre für eine Übertragung der Studienergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren eine vollständige Gegenüberstellung aller Daten zu Interventions- und Vergleichsseite erforderlich, um beurteilen zu können, ob eine Übertragung möglich ist. Insbesondere angesichts der zahlreichen dem pU vorliegenden Untersuchungen zur Behandlung der Population der vorliegenden Fragestellung mit Lumacaftor/Ivacaftor ist nicht verständlich, dass der pU für die Nutzenbewertung keine Informationsbeschaffung zu nicht vergleichenden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchführt und keine Aufarbeitung der verfügbaren Daten zur Vergleichstherapie vorlegt.

Darüber hinaus legt der pU auch zu relevanten Studien für die höheren Altersgruppen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine aufgearbeiteten Daten für die Übertragung vor. In seiner Argumentation benennt der pU zu den höheren Altersgruppen ausschließlich textlich Ergebnisse aus ausgewählten, von ihm durchgeführten Studien (der 1-armigen Studie VX18-445-106 sowie der zugehörigen Verlängerungsstudie VX19-445-107 und der RCT VX18-445-109). Dabei ist zusätzlich anzumerken, dass die in der Studie VX18-445-109 zu Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren eingesetzte Vergleichstherapie (Tezacaftor/Ivacaftor) nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lumacaftor/Ivacaftor) für die zu bewertende Fragestellung der 2- bis 5-jährigen Patientinnen und Patienten mit homozygotem Mutationstyp entspricht.

Ungeachtet der oben beschriebenen Mängel handelt es sich bei der zystischen Fibrose um eine progrediente Erkrankung, sodass die Übertragbarkeit umso fraglicher erscheint, je größer der Altersunterschied zwischen der zu untersuchenden Population und der Population, von der übertragen werden soll, ist. Daher sollte für die Aufarbeitung und Diskussion zur Übertragbarkeit primär die Population der 6- bis 11-Jährigen herangezogen werden. Zu dieser Altersgruppe lag für die entsprechende Dossierbewertung zu den Aufträgen A22-16 und A22-22 jedoch keine RCT vor. Auf Basis der zur Verfügung stehenden Daten war für diese Altersgruppe keine Beurteilung der positiven und negativen Effekte möglich (1-armige Studie zur Intervention sowie nicht vollständig aufgearbeitete ergänzende Auswertungen u. a. zur Übertragung von Ergebnissen älterer Patientinnen und Patienten). Im Rahmen der entsprechenden Bewertung zu den Aufträgen A22-16 und A22-22 wurde der Zusatznutzen für die Population der 6- bis 11-Jährigen entsprechend als nicht belegt bewertet [11].

Für den in der vorliegenden Indikation zentralen Endpunkt pulmonalen Exazerbationen weist der pU darüber hinaus in seiner Argumentation selbst darauf hin, dass aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern und Operationalisierungen des Endpunkts in den zugrunde liegenden Studien ein Vergleich der Häufigkeit des Auftretens pulmonaler Exazerbationen zwischen den verschiedenen Altersgruppen nicht sinnvoll sei.

Zusammenfassung

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, nicht geeignet. Bei der vom pU primär für seine Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Studie VX20-445-111 sowie der zugehörigen Verlängerungsstudie VX20-445-112 ist dies darin begründet, dass es sich jeweils um 1-armige Studien handelt, die keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Die vom pU angestrebte Übertragung von Studienergebnissen älterer Patientengruppen im Anwendungsgebiet auf die Population der 2- bis 5-Jährigen ist für die Nutzenbewertung insbesondere deswegen nicht geeignet, weil der pU keine Informationsbeschaffung zu nicht vergleichenden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt, obwohl er zahlreiche Untersuchungen zur Behandlung der Population der vorliegenden Fragestellung mit Lumacaftor/Ivacaftor selbst durchgeführt hat. Zu keiner dieser Studien legt der pU eine Aufarbeitung der verfügbaren Informationen und Ergebnisse vor. Für die höheren Altersgruppen im vorliegenden Anwendungsgebiet legt der pU zu den relevanten Studien ebenfalls keine aufgearbeiteten Daten für die Übertragung vor. Eine umfassende Aufarbeitung aller für die Übertragung relevanten Ergebnisse zu Intervention und Vergleichstherapie liegt damit weder für die Altersgruppe der vorliegenden Fragestellung noch für die höheren Altersgruppen vor. Ungeachtet der beschriebenen Mängel handelt es sich bei der zystischen Fibrose um eine progrediente Erkrankung, sodass für die Aufarbeitung und Diskussion zur Übertragbarkeit primär die Population der 6- bis 11-Jährigen herangezogen werden sollte. Für diese Altersgruppe wurde der Zusatznutzen im Rahmen der Dossierbewertung zu den Aufträgen A22-16 und A22-22 für die Population der 6- bis 11-Jährigen jedoch als nicht belegt bewertet. Eine Übertragung des Zusatznutzens von älteren Patientinnen und Patienten auf die jüngere Altersgruppe ist damit ungeachtet der unzureichenden Aufarbeitung der Daten nicht möglich.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Daten der 1-armigen Studie VX20-445-111 sowie der Übertragung von Ergebnissen zu Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren bzw. ab 12 Jahren auf die Zielpopulation der 2- bis 5-Jährigen einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA et al. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 208(1): 59-67. <https://doi.org/10.1164/rccm.202301-0084OC>.
3. Vertex Pharmaceuticals. Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis (CF) Participants 2 Years and Older [online]. 2023 [Zugriff: 09.01.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05153317>.
4. Vertex. Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg/-75 mg/50 mg/100 mg Granulat im Beutel [online]. 2023 [Zugriff: 05.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Vertex. Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg/-75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 02.01.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis ≤ 11 Jahre (homozygot bzgl. F508del-Mutation)) [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/794/>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)) [online]. 2020 [Zugriff: 29.01.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/584/>.
8. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(12): 1522-1532. <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0509OC>.
9. Vertex Pharmaceuticals. Evaluation of Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 6 Years of Age and Older [online]. 2022 [Zugriff: 25.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183790>.
10. Sutharsan S, McKone EF, Downey DG et al. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2022; 10(3): 267-277. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00454-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00454-9).

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor (zystische Fibrose, 6 bis 11 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-16-und-a22-22_ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor-und-ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-77_ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0_final.pdf.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Addendum zum Auftrag A20-77 [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-03_ivacaftor_addendum-zum-auftrag-a20-77_v1-0.pdf.

14. Stahl M, Roehmel J, Eichinger M et al. Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Cystic Fibrosis Disease Progression in Children 2 through 5 Years of Age Homozygous for F508del-CFTR: A Phase 2 Placebo-controlled Clinical Trial. *Ann Am Thorac Soc* 2023; 20(8): 1144-1155. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202208-684OC>.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (Neubewertung nach Fristablauf: zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen, ≥ 2 bis ≤ 5 Jahre) [online]. 2022 [Zugriff: 25.01.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/743/>.

16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose, 2 bis 5 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-122_lumacaftor-ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

17. Vertex Pharmaceuticals. An Observational Study to Evaluate the Utilisation Patterns and Long-term Effects of Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Patients With Cystic Fibrosis, Final Study Report [online]. 2021 [Zugriff: 29.01.2024]. URL: <https://www.encepp.eu/encepp/openAttachment/studyResult/103667>.

18. Vertex Pharmaceuticals. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) Modul 4 A; Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten von 2 bis 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind [online]. 2021 [Zugriff: 29.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5148/2021_09_27_Modul4A_Lumacaftor_Ivacaftor.pdf.

19. European Medicines Agency. Kaftrio; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 26.01.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-x-0033-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor

1. ClinicalTrials.gov

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

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

Suchstrategie
(Ivacaftor OR VX-770) AND (Tezacaftor OR VX-661) AND (Elxacaftor OR VX-445) [Other terms]

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 (Elxacaftor* OR VX-445 OR (VX 445) OR VX44)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
(Ivacaftor OR VX-770 OR VX 770 OR VX770) AND (Tezacaftor OR VX-661 OR VX 661 OR VX661) AND (Elxacaftor OR VX-445 OR VX 445 OR VX445)

I Anhang B 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 als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der CF bei pädiatrischen Patienten von 2 bis unter 6 Jahren angewendet, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.

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 F508del-Mutation mithilfe einer Genotypisierungsmethode bestätigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC).

Dosierung

Pädiatrische Patienten von 2 bis unter 6 Jahren sollten entsprechend den Dosisangaben in Tabelle 1-14 behandelt werden.

Tabelle 1-14: Dosierungsempfehlungen für Patienten von 2 bis unter 6 Jahren

Alter	Körpergewicht	Morgendosis	Abenddos
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:

Die Morgen- und Abenddos sollten zusammen mit einer fetthaltigen Mahlzeit im Abstand von ungefähr 12 Stunden eingenommen werden.

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Behandlung wird bei Patienten von 2 bis unter 6 Jahren mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) nicht empfohlen. Bei Patienten von 2 bis unter 6 Jahren 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 Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion zu erwarten. 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.

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.

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

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. Eine fetthaltige Mahlzeit oder eine Zwischenmahlzeit sollte unmittelbar vor oder nach der Einnahme eingenommen werden.

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 Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.7
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.7
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.7
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	II.8
II 2.1 Behandlungsdauer	II.8
II 2.2 Verbrauch.....	II.8
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.8
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.9
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.9
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.10
II 2.7 Versorgungsanteile	II.11
II 3 Literatur.....	II.12

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.10

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
pU	pharmazeutischer Unternehmer

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

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (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. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt als Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind. Bei der Zielpopulation handelt es sich um eine Population, um die die Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor [1] nun erweitert wurde. Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor wird im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor angewendet.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher therapeutischen 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 Tabelle 1).

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

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Anzahl der lebenden Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Deutschen Mukoviszidose-Register im Alter von 2 bis 5 Jahren mit Verlaufsdaten im Jahr 2022,	643
	davon mit einer Genotypisierung,	630
	davon mit einer homozygoten F508del-Mutation	286
2	GKV-Zielpopulation (Anteil: 86,81 %)	249

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1

Der pU zitiert einen Bericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers (Stichtag 12.06.2023, Berichtsjahr 2022) [2] zu einer von ihm gestellten Registeranfrage. Dort wird angegeben, dass

643 lebende Patientinnen und Patienten im Jahr 2022 mit zystischer Fibrose im Register mit Verlaufsdaten im Alter von 2 bis 5 Jahren identifiziert wurden. Davon ist eine Anzahl von 630 genotypisiert [2]. Davon wiederum hat eine Anzahl von 286 eine homozygote F508del-Mutation [2].

Schritt 2

Ausgehend von einem GKV-Anteil von 86,81 % [3,4] berechnet der pU eine Anzahl von 249 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren in der GKV-Zielpopulation, die eine homozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU errechnete Anzahl von 249 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Zwar ist das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist das methodische Vorgehen bezüglich des Schritts 1 nicht adäquat:

Der pU zieht die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus einem Ergebnisbericht des Deutschen Mukoviszidose-Registers heran [2]. Für das Berichtsjahr 2022 umfasst das Kollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers 6973 Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung [5]. 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 [6]. Zwar liegt im Berichtsband 2022 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 [7] gemäß der Website des Mukoviszidose e. V. (Mitherausgeber des Berichtsbands) von einer Anzahl von bis zu 8000 und inzwischen mehr als 8000 [8] Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen.

Einordnung unter Berücksichtigung eines früheren Verfahrens

In einem vorherigen Verfahren zu Lumacaftor/Ivacaftor aus dem Jahr 2021 [9] im gleichen Anwendungsgebiet wurde vom pU eine Anzahl von 235 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ermittelt. Diese wurde – wie die nun vom pU angegebene Anzahl von 249 Patientinnen und Patienten – als unterschätzt bewertet. Daher kann stattdessen weiterhin die im Verfahren zu Lumacaftor/Ivacaftor vom IQWiG berechnete Anzahl von 291 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [9] veranschlagt werden.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

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 2023 bis 2027 geht er von einer leicht steigenden Prävalenz aus. Dies basiert laut pU auf einer jährlichen Steigerung der Zahl der im Register erfassten Betroffenen um etwa 3,5 % (234 Patientinnen und Patienten entsprechend). Diese Steigerung basiert auf der linearen Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2015 bis 2021 im Deutschen Mukoviszidose-Register [10-14] 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 der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
IVA/TEZ/ELX + IVA	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	249	Die Angabe des pU 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 Einschränkungen von einer höheren Patientenzahl auszugehen ist.

a. Angabe des pU
CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; ELX: Elexacaftor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IVA: Ivacaftor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TEZ: Tezacaftor

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat Lumacaftor/Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor sowie für Lumacaftor/Ivacaftor sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [1,15].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor sowie Lumacaftor/Ivacaftor sind nachvollziehbar und entsprechen den Fachinformationen [1,15].

Gemäß der Fachinformation von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [1] 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 \geq 14 kg 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.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (60 mg/40 mg/80 mg sowie 75 mg/50 mg/100 mg Granulat) geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2023, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ivacaftor (59,5 mg Granulat) geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.12.2023, der erstmaligen Listung, wieder. Für Ivacaftor (75 mg Granulat) steht für den vom pU angegebenen Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2023 eine etwas wirtschaftlichere Packungsgröße (56 Stück) als die vom pU herangezogene (28 Stück) zur Verfügung.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Lumacaftor/Ivacaftor geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.09.2023 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor sowie Lumacaftor/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 198 089,41 € pro Patientin bzw. Patient. Die Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten. Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten sind für ein Körpergewicht von 10 kg bis < 14 kg plausibel. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für ein Körpergewicht ≥ 14 kg legt der pU nicht die wirtschaftlichere Packung von Ivacaftor zugrunde. Die Jahrestherapiekosten für die Körpergewichtskategorie liegen dennoch in einer plausiblen Größenordnung.

Die Jahrestherapiekosten für Lumacaftor/Ivacaftor betragen laut den Angaben des pU 141 396,31 € pro Patientin bzw. Patient. Die Jahrestherapiekosten bestehen ausschließlich aus den Arzneimittelkosten. Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten sind plausibel.

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 Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
IVA/TEZ/ELX + IVA	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	127 128,85 + 70 960,56	0	0	198 089,41	Die Angaben des pU zu den Kosten von IVA/TEZ/ELX in Kombination mit IVA pro Patientin bzw. Patient sind für ein Körpergewicht von 10 kg bis < 14 kg plausibel. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für ein Körpergewicht ≥ 14 kg legt der pU nicht die wirtschaftlichere Packung von IVA zugrunde. Die Jahrestherapiekosten für die Körpergewichtskategorie liegen dennoch in einer plausiblen Größenordnung.
LUM/IVA		141 396,31	0	0	141 396,31	Die Angaben des pU zu den Kosten von LUM/IVA pro Patientin bzw. Patient sind plausibel.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; ELX: Elexacaftor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; IVA: Ivacaftor; LUM: Lumacaftor; 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 Patientinnen und Patienten neu auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zzgl. Ivacaftor) eingestellt oder von Lumacaftor/Ivacaftor umgestellt werden. Dabei würden jedoch Patientinnen und Patienten, die auf Lumacaftor/Ivacaftor stabil und ohne Probleme eingestellt sind, nicht vorrangig auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zzgl. Ivacaftor) wechseln.

II 3 Literatur

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

1. Vertex. Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg/-75 mg/50 mg/100 mg Granulat im Beutel [online]. 2023 [Zugriff: 05.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Statistical Consulting Data Science. Mukoviszidose Registeranfrage Vertex; Mutationen bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren. 2023.
3. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln_KF22Bund_Juni 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 06.09.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf.
4. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen); Bevölkerungsstand zum 31.03.2023 [online]. 2023 [Zugriff: 25.01.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
5. Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register; Berichtsband 2022 [online]. 2023 [Zugriff: 11.01.2024]. URL: <https://www.muko.info/was-wir-tun/register/publikationen/berichtsband>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / Ivacaftor – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 19.04.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/g15-14_lumacaftor-ivacaftor_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation); Addendum zu den Aufträgen G20-18, G20-20, A20-77, A20-83 [online]. 2021 [Zugriff: 03.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-03_ivacaftor_addendum-zu-den-auftraegen-g20-18-g20-20-a20-77-a20-83_v1-0.pdf.
8. Mukoviszidose. Was ist Mukoviszidose / Cystische Fibrose (CF)? [online]. 2024 [Zugriff: 11.01.2024]. URL: <https://www.muko.info/mukoviszidose/ueber-die-erkrankung#>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / Ivacaftor (zystische Fibrose, 2 bis 5 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-122_lumacaftor-ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

10. Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register; Berichtsband 2021 [online]. 2022 [Zugriff: 14.08.2023]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2021.pdf.
11. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register; Berichtsband 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 14.08.2023]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2017.pdf.
12. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register; Berichtsband 2018 [online]. 2019 [Zugriff: 14.08.2023]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf.
13. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register; Berichtsband 2019 [online]. 2020 [Zugriff: 14.08.2023]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/berichtsband_2019.pdf.
14. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register; Berichtsband 2020 [online]. 2021 [Zugriff: 14.08.2023]. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/was_wir_tun/register/berichtsbaende/Berichtsband_2020.pdf.
15. Vertex. Orkambi 75 mg/94 mg-100 mg/125 mg - 150/188 mg Granulat im Beutel [online]. 2023 [Zugriff: 08.12.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.