

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

Addendum zum Projekt A23-123
(Dossierbewertung)

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

ADDENDUM

Projekt: A24-44

Version: 1.0

Stand: 26.04.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1775

DOI: 10.60584/A24-44

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) – Addendum zum Projekt A23-123

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.04.2024

Interne Projektnummer

A24-44

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-44>

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); Addendum zum Projekt A23-123 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-44>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Selver Altin
- Kirsten Janke
- Ulrike Lampert
- Jona Lilienthal
- Daniela Preukschat

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Hintergrund des Addendums und Datensituation in der Dossierbewertung.....	2
2.2 Vom pU nachgereichte Auswertungen	3
2.3 Übertragung von Ergebnissen älterer Patientinnen und Patienten (6 bis 11 Jahre und \geq 12 Jahre) auf die Zielpopulation weiterhin nicht geeignet	5
2.4 Vom pU nachgereichte Auswertungen zum deskriptiven Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht geeignet	7
2.5 Zusammenfassung.....	10
3 Literatur	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse zum Endpunkt pulmonale Exazerbationen: Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den Studien VX20-445-111, VX15-809-115 und VX16-809-121	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 15.04.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-123 (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der folgenden im Stellungnahmeverfahren [2] durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen (inklusive der im Nachgang der mündlichen Anhörung nachgereichten Unterlagen [3]) unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [4]:

- Vergleich der Ergebnisse der Studie VX20-445-111 mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber Ergebnissen der einzelnen Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor (VX15-809-115 und VX16-809-121) im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose bei Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind.

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

2 Bewertung

2.1 Hintergrund des Addendums und Datensituation in der Dossierbewertung

Für 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 CFTR-Gen sind, hat der pU in Modul 4 B primär die Ergebnisse der 1-armigen Studie VX20-445-111 [5,6] und der zugehörigen Verlängerungsstudie VX20-445-112 [7] zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor herangezogen. Wie in der Dossierbewertung A23-123 [1] beschrieben ermöglichen diese Studien aufgrund des 1-armigen Designs jedoch keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und sind somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Des Weiteren hat der pU in Modul 4 B eine Übertragung von Studienergebnissen älterer Patientengruppen im Anwendungsgebiet auf die für die Nutzenbewertung relevante Population der 2- bis 5-Jährigen angestrebt. Dafür hat sich der pU auf frühere Nutzenbewertungen zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten höherer Altersgruppen (6 bis 11 Jahre [8] und ab 12 Jahre [9]), die ebenfalls homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, bezogen. Für seine Argumentation hat der pU zur Altersgruppe von 6 bis 11 Jahren die 1-armige Studie VX18-445-106 [10] sowie die zugehörige Verlängerungsstudie VX19-445-107 [11] und zur Altersgruppe ab 12 Jahren die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) VX18-445-109 [12] herangezogen. Die Umsetzung des pU war (zum Zeitpunkt der Dossierbewertung) für die Übertragung der Studienergebnisse jedoch aus folgenden Gründen nicht geeignet.

- Der pU hatte zu nicht vergleichenden Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie keine Informationsbeschaffung vorgelegt. Damit lagen 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 in der Altersgruppe 2 bis 5 Jahre einzuschätzen.

Wie in der Dossierbewertung A23-123 [1] beschrieben liegen für die Patientengruppe der vorliegenden Fragestellung jedoch Ergebnisse zur Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor aus zahlreichen vom pU selbst durchgeführten Studien vor, wie beispielsweise der RCT VX16-809-121 [13], 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 [14]. Obwohl diese Studien durch den pU selbst durchgeführt wurden, hat der pU im Dossier

keine Aufarbeitung der Informationen und Ergebnisse zur Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor aus diesen Studien dargestellt.

Für die Altersgruppe der 6- bis 11-Jährigen liegen wie in der Dossierbewertung zu den Aufträgen A22-16 und A22-22 [15] beschrieben ebenfalls Daten aus vom pU durchgeführten Studien zur Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor von Patientinnen und Patienten vor, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Bereits für diese Altersgruppe war die Datenaufbereitung im damaligen Dossier [16] nicht vollständig, sodass nicht beurteilt werden konnte, ob eine Übertragung der Ergebnisse älterer Patientengruppen auf diese Altersgruppe möglich ist. Für die Altersgruppe ab 12 Jahren hat der pU im vorliegenden Dossier zur Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor ebenfalls keine Daten einbezogen. Für diese Altersgruppe erwähnt der pU ausschließlich textlich Ergebnisse zum Vergleich der Intervention gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor (nachfolgend Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor genannt).

- Zudem hatte der pU auch zur Behandlung mit der Intervention für die höheren Altersgruppen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine vollständig aufgearbeiteten Daten für die Übertragung vorgelegt. Ergebnisse für die Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 in der Altersgruppe 6 bis 11 Jahre und für die RCT VX18-445-109 zum Vergleich der Intervention gegenüber Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor in der Altersgruppe ab 12 Jahren hat der pU im Dossier ausschließlich in seiner Argumentation zur Ableitung des Zusatznutzens textlich erwähnt.
- Eine umfassende Aufarbeitung aller für die Übertragung relevanten Ergebnisse zur Intervention und Vergleichstherapie lag damit weder für die Altersgruppe der vorliegenden Fragestellung noch für die höheren Altersgruppen vor.

Diese Kritikpunkte hat der pU mit den im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Auswertungen [2] (inklusive der im Nachgang der mündlichen Anhörung nachgereichten Unterlagen [3]) nur teilweise adressiert, sodass die Daten für die Übertragung der Studienergebnisse weiterhin nicht geeignet sind. Dies wird in Abschnitt 2.3 näher erläutert, vorab werden die vom pU nachgereichten Auswertungen in Abschnitt 2.2 beschrieben.

Auch ein (deskriptiver) Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien auf Basis der vom pU nachgereichten Auswertungen ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies wird gemäß Auftrag des G-BA in Abschnitt 2.4 näher erläutert.

2.2 Vom pU nachgereichte Auswertungen

Nachreichungen im Rahmen der Stellungnahme

Mit seiner Stellungnahme [2] hat der pU für die Studien VX20-445-111, VX18-445-106 und VX18-445-109 zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor für

Patientinnen und Patienten der verschiedenen Altersgruppen, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, eine tabellarische Gegenüberstellung der Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika sowie der Ergebnisse einschließlich der Operationalisierungen der Endpunkte nachgereicht.

Darüber hinaus hat der pU eine Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor durchgeführt. Auf eine Überprüfung der Informationsbeschaffung wurde verzichtet, da weiterhin weder eine vollständige Aufarbeitung der verfügbaren Daten vorliegt, um beurteilen zu können, ob eine Übertragung von Studienergebnissen von höheren Altersgruppen möglich ist (zur detaillierten Erläuterung, siehe Abschnitt 2.3), noch ein für die Nutzenbewertung geeigneter Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien (zur detaillierten Erläuterung, siehe Abschnitt 2.4).

Über seine Informationsbeschaffung identifiziert der pU die RCT VX16-809-121 [17,18] (diese Studie war Gegenstand der Dossierbewertung zum Auftrag A21-122 [19]) und die 1-armige Studie VX15-809-115 [20,21] (diese Studie war Gegenstand der Dossierbewertung zum Auftrag A19-13 [22]) sowie deren Verlängerungsstudie VX16-809-116 [23]. Der pU hat in seiner Stellungnahme zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor jedoch keine Aufarbeitung der Daten zu den von ihm über die Informationsbeschaffung identifizierten Studien vorgelegt.

Nachreichungen im Nachgang zur mündlichen Anhörung

Im Nachgang der mündlichen Anhörung [24] hat der pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die RCT VX16-809-121 und die 1-armige Studie VX15-809-115 tabellarisch Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika sowie Ergebnisse einschließlich der Operationalisierungen der Endpunkte zusammengestellt und den Daten der Studie VX20-445-111 zur Behandlung mit der Intervention gegenübergestellt. Diese Gegenüberstellung der Studien für die Intervention (VX20-445-111) mit den Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor (VX16-809-121 und VX15-809-115) hat der pU textlich beschrieben und dabei mögliche Confounder, wie z. B. das Geschlecht und die Vorbehandlung von Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Studien diskutiert. Der pU weist beispielsweise darauf hin, dass die Werte des Lung Clearance Index_{2,5} und der fäkalen Elastase-1 zu Studienbeginn für beide Studien zu Lumacaftor/Ivacaftor auf eine bereits stärker fortgeschrittenere Erkrankung hindeuteten. Diese Diskrepanz kann aus Sicht des pU durch die Vorbehandlung mit CFTR-Modulatoren bei etwa 43 % der Patientinnen und Patienten in der Studie zur Intervention gegenüber keiner entsprechenden Vorbehandlung in den Studien zu Lumacaftor/Ivacaftor erklärt werden.

Auf Basis des deskriptiven Vergleichs stuft der pU die Patientenpopulationen dennoch insgesamt als ausreichend ähnlich ein und zieht Schlussfolgerungen aus der deskriptiven

Gegenüberstellung der Ergebnisse. Für den in der vorliegenden Indikation zentralen Endpunkt pulmonale Exazerbationen ergibt sich aus Sicht des pU, dass diese unter der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor seltener auftreten als unter der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor. Der pU beschreibt, dass unter der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor pulmonale Exazerbationen bis zu 1,8-mal häufiger auftreten als unter der Therapie mit der Dreifachkombination [3]. Aus Sicht des pU stützt die deskriptive Gegenüberstellung insgesamt die Übertragung der Studienergebnisse höherer Altersgruppen auf die Altersgruppe der 2- bis 5-Jährigen.

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

Der pU adressiert im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zwar einen Teil der in der Dossierbewertung genannten Kritikpunkte (z. B. legt der pU nun eine Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie vor, stellt Ergebnisse von Intervention und zweckmäßiger Vergleichstherapie gegenüber und diskutiert einzelne Confounder), die Aufarbeitung ist jedoch weiterhin nicht vollständig. Zudem ist die im vorherigen Abschnitt beschriebene Schlussfolgerung des pU, dass die nachgereichte deskriptive Gegenüberstellung der Studien VX16-809-121 und VX15-809-115 zu Lumacaftor/Ivacaftor und der Studie VX20-445-111 zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor eine Übertragung der Studienergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf die vorliegende Altersgruppe stützen, nicht sachgerecht.

Wie in der Dossierbewertung zum Auftrag A23-123 [1] sowie der Dossierbewertung zu den Aufträgen A22-16 und A22-22 [15] detailliert beschrieben, ist für die Einschätzung, ob die Daten zum Verlauf unter Lumacaftor/Ivacaftor eine Übertragung der Studienergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf die vorliegende Altersgruppe stützen, auch eine Betrachtung über die verschiedenen Altersgruppen hinweg für die zweckmäßige Vergleichstherapie notwendig. Zu den Altersgruppen 6 bis 11 Jahre und ≥ 12 Jahre legt der pU jedoch weder im Dossier noch mit seiner Stellungnahme oder im Nachgang der mündlichen Anhörung Daten zum Verlauf der Erkrankung unter Lumacaftor/Ivacaftor vor. Insgesamt wäre für die Einschätzung, ob eine Übertragung der Studienergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf die vorliegende Altersgruppe möglich ist, eine Aufarbeitung der folgenden Daten notwendig:

- für die Intervention und die zweckmäßige Vergleichstherapie eine vergleichende Gegenüberstellung von Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika der Studien zu den verschiedenen Altersgruppen (2 bis 5 Jahre, 6 bis 11 Jahre, ≥ 12 Jahre)
- für die Intervention und die zweckmäßige Vergleichstherapie eine vergleichende Gegenüberstellung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten sowie

deren Operationalisierungen für die Studien zu den verschiedenen Altersgruppen (2 bis 5 Jahre, 6 bis 11 Jahre, ≥ 12 Jahre)

Im Einzelnen bestehen insbesondere folgende Kritikpunkte weiterhin:

- Die Aufarbeitung des pU der Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bleibt unzureichend, da die Altersgruppen 6 bis 11 Jahre und ≥ 12 Jahre vom pU nicht berücksichtigt wurden. Damit liegen für diese Altersgruppen weiterhin keinerlei Daten zum Verlauf unter Lumacaftor/Ivacaftor vor.

Die Aufarbeitung der Evidenz zu der für eine Übertragung maßgeblichen nächsthöheren Altersgruppe der 6-bis 11-Jährigen Patientinnen und Patienten wäre hier zudem von besonderer Bedeutung, da in der RCT VX18-445-109 für die Altersgruppe ab 12 Jahren Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor als Vergleichstherapie eingesetzt wurde. In der Altersgruppe der vorliegenden Bewertung ist Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor jedoch keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Altersgruppe der 6- bis 11-Jährigen liegt, wie in der Dossierbewertung zu den Aufträgen A22-16 und A22-22 [15] beschrieben, jedoch sowohl Evidenz zum Verlauf unter Lumacaftor/Ivacaftor als auch zum Verlauf unter Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor vor, die für die Beurteilung der Möglichkeit einer Übertragung in dieser Datensituation notwendig wäre.

- Der vom pU vorgelegte deskriptive Vergleich einzelner Arme für die Altersgruppe der 2- bis 5-Jährigen ist nicht geeignet, eine Übertragung der Studienergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf die vorliegende Altersgruppe zu stützen (siehe Abschnitt 2.4).
- Der pU legt weiterhin keine vollständige Aufarbeitung der notwendigen Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten vor. Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen beschreibt der pU in seiner Stellungnahme, dass ein direkter Vergleich der Anteile der Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UEs) zwischen den Studien aufgrund von Unterschieden in der Operationalisierung nicht möglich sei. Der pU gibt hierzu u. a. an, dass in Studie VX20-445-111 Ereignisse des bevorzugten Begriffs (PT) Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose aus der Auswertung ausgeschlossen wurden, in der Studie VX15-809-115 jedoch nicht und ein direkter Vergleich daher nicht sinnvoll sei. Hierzu ist jedoch anzumerken, dass es dem pU möglich gewesen wäre, einheitliche Auswertungen unter Ausschluss des genannten PT vorzunehmen, da die identifizierten Studien vom pU selbst durchgeführt wurden.

Für die Nutzenbewertung wäre eine umfassende Aufarbeitung und Gegenüberstellung aller verfügbaren Daten zu Interventions- und Vergleichsseite über alle Altersgruppen hinweg notwendig einschließlich adäquater Diskussion und Berücksichtigung potenzieller Confounder im Vergleich einzelner Arme bzw. über die Altersgruppen hinweg. Darüber hinaus wären

Analysen zu allen patientenrelevanten Endpunkten notwendig, sofern dem pU Auswertungen zu vergleichbaren Operationalisierungen möglich sind (z. B. Auswertungen für die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse [SUEs] unter Ausschluss des PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose).

Auf Basis der vom pU vorgelegten, unzureichend aufgearbeiteten Angaben lässt sich insgesamt weiterhin nicht beurteilen, ob eine Übertragung des Zusatznutzens von höheren Altersgruppen auf die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Population möglich ist.

2.4 Vom pU nachgereichte Auswertungen zum deskriptiven Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien nicht geeignet

Der deskriptive Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien ist nicht geeignet die Übertragung der Studienergebnisse höherer Altersgruppen auf die Altersgruppe der 2- bis 5-Jährigen zu stützen. Dies wird nachfolgend anhand der Betrachtung des in der vorliegenden Indikation zentralen Endpunkts pulmonale Exazerbationen näher erläutert.

In Tabelle 1 ist eine Gegenüberstellung der Ergebnisse für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen aus der Studie VX20-445-111 für die Intervention und den Studien VX15-809-115 und VX16-809-121 für die zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt.

Tabelle 1: Ergebnisse zum Endpunkt pulmonale Exazerbationen: Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den Studien VX20-445-111, VX15-809-115 und VX16-809-121 (mehrseitige Tabelle)

Operationalisierung Endpunkt	VX20-445-111 (2-5 Jahre, hF508del, 24 Wochen)		VX15-809-115 (2-5 Jahre, hF508del, 24 Wochen)		VX16-809-121 (2-5 Jahre, hF508del, 48 Wochen)	
	Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + Ivacaftor + BSC		Lumacaftor/Ivacaftor + BSC		Lumacaftor/Ivacaftor + BSC	
	N	Anzahl Ereignisse nE (nE/Patienten- jahre)	N	Anzahl Ereignisse nE (nE/Patienten- jahre)	N	Anzahl Ereignisse nE (nE/Patienten- jahre)
Erhebung als Morbiditätsendpunkt						
pulmonale Exazerbationen ^a	23	6 (0,51) ^b	60	25 (0,86) ^c	35	26 (0,75) ^b
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ^a	23	1 (0,09) ^{b, d}	60	4 (0,14) ^{c, e}	35	5 (0,14) ^{b, d}
	Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + Ivacaftor + BSC		Lumacaftor/Ivacaftor + BSC		Lumacaftor/Ivacaftor + BSC	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
pulmonale Exazerbationen ^a	23	6 (26,1)	60	18 (30,0)	35	15 (42,9)
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ^a	23	1 (4,3) ^d	60	4 (6,7) ^e	35	5 (14,3) ^d
Erhebung über UEs						
infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose (UE, PT)	23	3 (13,0)	60	4 (6,7) ^f	35	18 (51,4) ^f
infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose (SUE, PT)	23	1 (4,3) ^f	60	2 (3,3) ^f	35	3 (8,6)

Tabelle 1: Ergebnisse zum Endpunkt pulmonale Exazerbationen: Gegenüberstellung der Ergebnisse aus den Studien VX20-445-111, VX15-809-115 und VX16-809-121 (mehreseitige Tabelle)

Operationalisierung Endpunkt	VX20-445-111 (2-5 Jahre, hF508del, 24 Wochen)		VX15-809-115 (2-5 Jahre, hF508del, 24 Wochen)		VX16-809-121 (2-5 Jahre, hF508del, 48 Wochen)	
	Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor + Ivacaftor + BSC		Lumacaftor/Ivacaftor + BSC		Lumacaftor/Ivacaftor + BSC	
	N	Anzahl Ereignisse nE (nE/Patienten- jahre)	N	Anzahl Ereignisse nE (nE/Patienten- jahre)	N	Anzahl Ereignisse nE (nE/Patienten- jahre)
<p>a. Definiert als die Notwendigkeit einer Antibiotikabehandlung (i. v., inhalativ oder oral) und das Auftreten von mindestens einem der Kriterien aus Liste A oder mindestens zwei Kriterien aus Liste B zwischen maximal 3 Tage vor dem Beginn der Antibiotikagabe und dem Ende der Antibiotikagabe.</p> <p><u>Liste A:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Abnahme der Lungenfunktion (FEV1%) um $\geq 10\%$ vom höchsten Wert innerhalb der letzten 6 Monate - Sauerstoffsättigung $<90\%$ in geschlossenen Räumen oder $\geq 5\%$ Abfall gegenüber Baseline - neues Lobärinfiltrat oder –atelektase auf dem Röntgenbild - Hämoptyse <p><u>Liste B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zunehmende Belastung beim Atmen oder erhöhte Atemfrequenz (für mindestens 3 Tage) - neue oder verstärkte Atemgeräusche bei der Lungenuntersuchung (für mindestens 3 Tage) - Gewichtsverlust um $\geq 5\%$ vom höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil während der zurückliegenden 6 Monate - vermehrter Husten (für mindestens 3 Tage); - vermehrte Belastung durch das Atmen während körperlicher Anstrengung (für mindestens 3 Tage); - vermehrtes Engegefühl der Brust oder Veränderung des Sputums (für mindestens 3 Tage) <p>b. Der pU berechnet die Ereignisrate (nE/Patientenjahre) aus der Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre (Summe der Beobachtungsdauer aller in die Analyse eingegangenen Patientinnen und Patienten in Tagen geteilt durch 336).</p> <p>c. Eigene Berechnung der Ereignisrate (nE/Patientenjahre) aus der Gesamtanzahl der pulmonalen Ereignisse geteilt durch die Anzahl der Patientenjahre. Die genaue Berechnungsformel der Patientenjahre wird vom pU nicht angegeben.</p> <p>d. Es bleibt unklar, ob dieser Endpunkt neben ungeplanten Hospitalisierungen auch geplante Hospitalisierungen umfasst.</p> <p>e. Der Endpunkt umfasst sowohl ungeplante Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen als auch geplante Hospitalisierungen (z.B. prophylaktische Antibiotikatherapie).</p> <p>f. eigene Berechnung</p> <p>CF: zystische Fibrose; FEV1%: Forciertes Einsekundenvolumen (forced expiratory volume in 1 second); i. v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; nE: Anzahl der Ereignisse; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Der Endpunkt pulmonale Exazerbationen wurde in allen Studien jeweils als Morbiditätsendpunkt sowie im Rahmen der UEs und SUEs über das PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose erhoben. Dabei liegen für die Studien VX20-445-111 und

VX15-809-115 Ergebnisse zu Woche 24 vor. Für die Studie VX16-809-121 liegen Ergebnisse zu Woche 48 vor. Somit ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen auf Basis des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Ereignis zwischen der Interventionsstudie VX20-445-111 und der RCT VX16-809-121 aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer nicht möglich. Da die Studie VX16-809-121 vom pU selbst durchgeführt wurde, wäre eine Auswertung für einen vergleichbaren Beobachtungszeitraum dem pU jedoch grundsätzlich möglich gewesen. Warum der pU eine solche Auswertung nicht vorlegt, bleibt unklar.

Bei Erhebung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer pulmonalen Exazerbation als Morbiditätspunkt zeigen sich in etwa vergleichbare Anteile in den Studien VX20-445-111 und VX15-809-115. Die Ereignisraten liegen unter Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor zwar numerisch niedriger, jedoch zeigen sich keine deutlichen Unterschiede, für die hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen. Wenn der Endpunkt als UE erhoben wurde, beobachtet man nach 24 Wochen eine umgekehrte Tendenz. Unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor (Studie VX15-089-115) ist der Anteil der Patientinnen und Patienten geringer als unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor in der Studie VX20-445-111 (UE: 6,7 % für Lumacaftor/Ivacaftor vs. 13,0 % für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bzw. SUE: 3,3 % für Lumacaftor/Ivacaftor vs. 4,3 % für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor).

2.5 Zusammenfassung

Auf Basis der vom pU mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen (inklusive der im Nachgang der mündlichen Anhörung nachgereichten Unterlagen) ergibt sich im Vergleich zur Dossierbewertung A23-123 [1] keine Änderung der Aussage zum Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor 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 CFTR-Gen sind.

3 Literatur

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

1. 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: 04.03.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-123>.

2. Vertex Pharmaceuticals. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1726:

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, 2 bis 5 Jahre, F508del-Mutation, homozygot); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1030/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

3. Vertex Pharmaceuticals. Nachtrag zur mündlichen Anhörung am 8. April 2024 (Nutzenbewertung nach § 35a SGB V) [unveröffentlicht]. 2024.

4. Vertex Pharmaceuticals. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1030/#dossier>.

5. 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>.

6. Vertex Pharmaceuticals. Clinical Study Report; Protocol VX20-445-111; A Phase 3 Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis subjects 2 Through 5 Years of Age [unveröffentlicht]. 2022.

7. 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>.

8. 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/>.

9. 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/>.
10. 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>.
11. 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>.
12. 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).
13. 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>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (Neubewertung nach Fristablauf: zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen, ≥ 2 bis ≤ 5 Jahre) [online]. 2021. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/743/>.
15. 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.
16. Vertex Pharmaceuticals. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/794/#dossier>.
17. 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.

18. Vertex Pharmaceuticals. A Study to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del [online]. 2022 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03625466?view=results>.
19. 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.
20. Vertex Pharmaceuticals (Europe). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi); Modul 4 A; Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind [online]. 2019 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2943/2019-02-08_Modul4A_Lumacaftor-Ivacaftor.pdf.
21. Vertex Pharmaceuticals. Safety and Pharmacokinetic Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del [online]. 2018 [Zugriff: 22.04.2024]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02797132>.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-13_lumacaftor-ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
23. Hoppe JE, Chilvers M, Ratjen F et al. Long-term safety of lumacaftor-ivacaftor in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation; a multicentre, phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med* 2021; 9(9): 977-988. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00069-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00069-2).
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (D-985, D-1018, D-1019, D-1020, D-1021); Stenografisches Wortprotokoll [online]. 2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1030/2024-04-08_Wortprotokoll_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-1018.pdf.