

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

Addendum zum Projekt A23-122
(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: A24-43

Version: 1.0

Stand: 26.04.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1774

DOI: 10.60584/A24-43

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, 2 bis 5 Jahre, F508del-Mutation, MF-Mutation, heterozygot) – Addendum zum Projekt A23-122

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.04.2024

Interne Projektnummer

A24-43

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-43>

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, MF-Mutation, heterozygot); Addendum zum Projekt A23-122

(Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL:

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-43>.

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
Abkürzungsverzeichnis.....	v
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.....	4
2.4 Zusammenfassung.....	5
3 Literatur	6

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MF	Minimalfunktion
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

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 A23-122 (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]:

- Ausführungen des pU zu der Studie Stahl 2021 [5] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care (BSC) bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Minimalfunktions(MF)-Mutation aufweisen

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 BSC als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen (nachfolgend F508del/MF-Mutation genannt), hat der pU in Modul 4 A primär die Ergebnisse der 1-armigen Studie VX20-445-111 [6] und der zugehörigen Verlängerungsstudie VX20-445-112 [7] zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor herangezogen. Wie in der Dossierbewertung A23-122 [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 A 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 unterschiedlicher Altersgruppen mit F508del/MF-Mutation bezogen [8,9] – insbesondere auf Ergebnisse aus den randomisierten kontrollierten Studien (RCT) VX19-445-116 (6 bis 11 Jahre) [10] und VX17-445-102 (ab 12 Jahre) [11]. 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, BSC, für die Population der vorliegenden Fragestellung in der Altersgruppe 2 bis 5 Jahre einzuschätzen.

Nach Äußerungen von Klinikerinnen und Klinikern im Rahmen der mündlichen Anhörung zum Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor [12] (Dossierbewertung zum Auftrag A23-72 [13]) blieb aus Sicht des IQWiG allerdings unklar, ob für die Altersgruppe der vorliegenden Fragestellung, d. h. 2 bis 5 Jahre, nicht doch Daten zur Behandlung mit BSC verfügbar sind, die der pU hätte aufarbeiten können, um den Verlauf der Erkrankung unter BSC für diese Patientengruppe einzuschätzen.

- Zudem hatte der pU für die höheren Altersgruppen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu den relevanten Studien keine aufgearbeiteten Daten für die Übertragung vorgelegt.

Ergebnisse für die RCTs VX19-445-116 und VX17-445-102 in den höheren Altersgruppen hat der pU 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 (insbesondere die angrenzende Altersgruppe der 6-11-Jährigen) 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.

2.2 Vom pU nachgereichte Auswertungen

Nachreichungen im Rahmen der Stellungnahme

Mit seiner Stellungnahme [2] hat der pU für die Studien (VX20-445-111, VX19-445-116 und VX17-445-102) zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit F508del/MF-Mutation der verschiedenen Altersgruppen 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 BSC durchgeführt. Auf eine Überprüfung der Informationsbeschaffung wurde verzichtet, da der pU im Nachgang zur mündlichen Anhörung weiterhin keine vollständige Aufarbeitung der verfügbaren Daten, sondern ausschließlich 1 Einzelangabe aus einer von ihm identifizierten Studie vorgelegt hat (zur detaillierten Erläuterung, siehe Abschnitt 2.3).

Der pU gibt an, über seine Informationsbeschaffung die Publikation Stahl 2021 [5], die bereits in der mündlichen Anhörung im Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor [12] Diskussionsgegenstand war, identifiziert zu haben. Allerdings schließt der pU diese Studie in seiner Stellungnahme mit dem Kriterium A1 „andere Population“ aus, da gemäß Angaben des pU die Studienpopulation die Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung bezüglich der Altersgruppe und des Mutationstyps nicht exakt abbildet.

Nachreichungen im Nachgang der mündlichen Anhörung

Anders als zunächst vom pU in Modul 4 A und in der Stellungnahme eingeschätzt, geht aus der mündlichen Anhörung zum vorliegenden Verfahren [14] sowie den Ausführungen des pU,

die er im Nachgang der mündlichen Anhörung zur Studie Stahl 2021 nachgereicht hat [3], hervor, dass aus der Studie Daten zum Verlauf der Erkrankung unter BSC für Patientinnen und Patienten mit F508del/MF-Mutation im Alter von 2 bis 5 Jahren generiert werden könnten.

Der pU gibt an, dass aufgrund der Einreichungsfrist des Nachtrags zur mündlichen Anhörung, eine vollständige Analyse der Daten aus der Studie für die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Population der 2- bis 5-jährigen Patientinnen und Patienten mit F508del/MF-Mutation nicht möglich gewesen sei und beschreibt in seiner Nachreichung eine persönliche Kommunikation mit Frau Prof. Stahl, die im Nachgang zur mündlichen Anhörung stattgefunden habe. Der pU gibt auf Basis dieser Kommunikation an, dass gemäß Frau Prof. Stahl für die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Population der 2- bis 5-jährigen mit F508del/MF-Mutation Daten zur annualisierten Rate des patientenrelevanten Endpunkts pulmonale Exazerbationen aus der Studie vorlägen. Diese Rate läge im Mittel bei 1,2 pulmonalen Exazerbationen/Patientenjahr [3]. Der pU stellt diese Angabe in seiner Nachreichung den Ergebnissen der Studie VX20-445-111 gegenüber, in der die mittlere Rate bei 0,23 pulmonalen Exazerbationen/Patientenjahr lag und verweist darauf, dass auf Basis der Angaben in der Publikation Stahl 2021 [5] davon auszugehen sei, dass in beiden Studien die gleiche Definition von pulmonalen Exazerbationen zugrunde gelegt worden sei, wodurch davon ausgegangen werden könne, dass die Werte vergleichbar seien. Der pU schlussfolgert, dass unter alleiniger Therapie mit BSC etwa 5-mal häufiger pulmonale Exazerbationen auftreten als unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor, dass dieser Unterschied nicht allein durch Störgrößen erklärbar sei und folglich einen erheblichen Zusatznutzen begründe. Eine Berechnung einer Effektschätzung auf Basis der Studiendaten, z.B. eines Rate Ratios, mit Angabe eines Konfidenzintervalls, liegt nicht vor.

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), die Aufarbeitung ist jedoch weiterhin nicht vollständig. Zudem ist die im vorherigen Abschnitt beschriebene Schlussfolgerung des pU und Ableitung eines Zusatznutzens mit Verweis auf Angaben ausschließlich zur mittleren, annualisierten Rate pulmonaler Exazerbationen nicht sachgerecht.

Für die Einschätzung, ob die Daten zum Verlauf unter BSC eine Übertragung der Studienergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf die vorliegende Altersgruppe stützen, wäre eine weitere Aufarbeitung von Daten notwendig. Dies umfasst neben der vollständigen Analyse der Daten zur Population der vorliegenden Fragestellung aus der Studie Stahl 2021 insbesondere folgende Punkte:

- 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, ggf. ergänzend ≥ 12 Jahre). Der pU hat hierzu mit der Stellungnahme zwar eine Aufarbeitung von Daten vorgelegt, allerdings umfasst diese für die Altersgruppe der 2- bis 5-Jährigen ausschließlich die Behandlung mit der Intervention.
- 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, ggf. ergänzend ≥ 12 Jahre). Es fehlt weiterhin die vollständige Aufarbeitung von Daten zum Verlauf unter BSC zur Altersgruppe der 2- bis 5-Jährigen, z. B. auf Basis der vom pU betrachteten Studie Stahl 2021 [5].

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

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 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 A23-122 [1] keine Änderung der Aussage zum Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich mit BSC als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen.

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, MF-Mutation, heterozygot); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-122>.

2. Vertex Pharmaceuticals. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1725;

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, 2 bis 5 Jahre, F508del-Mutation, MF-Mutation, heterozygot); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1031/#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: 17.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1031/#dossier>.

5. Stahl M, Steinke E, Graeber SY et al. Magnetic Resonance Imaging Detects Progression of Lung Disease and Impact of Newborn Screening in Preschool Children with Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2021; 204(8): 943-953. <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0278OC>.

6. 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>.

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 (Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del und MF-Mutation)) [online]. 2020 [Zugriff: 29.01.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/583/>.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ab 6 bis ≤ 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)) [online]. 2022 [Zugriff: 23.01.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/793/>.
10. Vertex Pharmaceuticals. A Study Evaluating Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects 6 Through 11 Years of Age With Cystic Fibrosis and F/MF Genotypes [online]. 2021 [Zugriff: 15.03.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04353817>.
11. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med 2019; 381(19): 1809-1819. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908639>.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Lumacaftor/Ivacaftor; mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2023 [Zugriff: 11.12.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-974/2023-11-27_Wortprotokoll_Lumacaftor-Ivacaftor_D-947.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose, 1 bis < 2 Jahre, F508del-Mutation, homozygot); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 16.10.2023]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-72>.
14. 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 [Zugriff: 18.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1031/2024-04-08_Wortprotokoll_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-985.pdf.