

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 Best supportive Care (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 Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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	BSC ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion</p>	

Der pU benennt BSC 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 BSC 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 MF-Mutation aufwiesen (nachfolgend als F508del/MF-Mutation bezeichnet). In der Studie wurden insgesamt 52 Kinder der vorliegenden Fragestellung (F508del/MF-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 mit F508del/MF-Mutation 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 mit F508del/MF-Mutation (6 bis 11 Jahre, ab 12 Jahren), insbesondere auf Ergebnisse aus den Studien VX19-445-116 (6 bis 11 Jahre) und VX17-445-102 (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 mit F508del/MF-Mutation 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, BSC, 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. Zudem bleibt unklar, ob für die Altersgruppe der vorliegenden Fragestellung Daten zur Behandlung mit BSC verfügbar sind, die der pU für einen Vergleich im vorliegenden Anwendungsgebiet hätte aufarbeiten können.

Sofern entsprechende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus nicht vergleichenden Studien vorliegen, wäre eine vollständige Gegenüberstellung aller für eine Übertragung der Ergebnisse relevanten Daten zu Interventions- und Vergleichsseite für die verschiedenen Altersgruppen erforderlich, um beurteilen zu können, ob eine Übertragung möglich ist. Der pU führt jedoch bereits keine Informationsbeschaffung zu nicht vergleichenden Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch. 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. Die vom pU vorgelegten, unzureichend aufgearbeiteten Daten sind für eine Übertragung der Ergebnisse der älteren Patientinnen und Patienten auf die jüngere Altersgruppe daher insgesamt nicht geeignet.

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 heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.