

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 02.05.2025 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 ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR)-Gen 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 ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im CFTR-Gen 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</p>	

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Ergebnisse

Übertragung der Ergebnisse der Studie VX21-445-124 auf das gesamte Anwendungsgebiet nicht möglich

Der pU identifiziert die RCT VX21-445-124 als relevante Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet. In diese wurden Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, die mindestens 1 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation auf dem CFTR-Gen aufwiesen. Für einen Studieneinschluss mussten die Patientinnen und Patienten zudem mindestens 1 von 18 qualifizierenden Mutationen aufweisen, wobei auf keinem der beiden Allele eine F508del- oder Gating-Mutation vorliegen durfte. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst deutlich mehr als die für eine Teilnahme an der Studie VX21-445-124 qualifizierenden Mutationen. Eine Informationsbeschaffung für nicht vergleichende Studien mit der Intervention bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die ggf. für die weiteren vom Anwendungsgebiet umfassten Mutationen vorliegen könnten, führt der pU nicht durch.

Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen mit der Intervention für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren durch, identifiziert jedoch keine relevante Studie. Eine Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Der pU überträgt alters- und mutationsübergreifend die Ergebnisse der RCT VX21-445-124 auf die nicht mit der Studie abgedeckten Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet. Das Vorgehen des pU wird nachfolgend beschrieben und eingeordnet.

Altersübergreifende Übertragung

Der pU geht von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren mit mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, auf Kinder im Alter zwischen 2 und 5 Jahren aus. Studienergebnisse zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren legt der pU nicht vor. Der pU begründet die Übertragbarkeit mit einer aus seiner Sicht ausreichenden Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus, dem Erscheinungsbild der Erkrankung sowie der konsistenten pharmakokinetischen Exposition zwischen den Patientinnen und Patienten der unterschiedlichen Altersgruppen. Weiterhin gehe die EMA von einer vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor in verschiedenen Altersgruppen aus.

In der vorliegenden Datensituation ist eine Übertragung der Ergebnisse von Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren auf die Altersklasse 2 bis 5 Jahre nicht möglich. Bei der zystischen Fibrose handelt es sich, wie der pU in seiner Argumentation ebenfalls beschreibt, um eine

progrediente Erkrankung. Dies bedeutet, dass bei jüngeren Patientinnen und Patienten grundsätzlich von einer weniger ausgeprägten Symptomatik auszugehen ist. Ein Vergleich der Patientencharakteristika (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) der Studie VX21-445-124 zeigt hinsichtlich des Lungenparameters forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV₁) und der Domäne Atmungssystem des Instruments Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R) eine weniger ausgeprägte Einschränkung der Lungenfunktion bei Patientinnen und Patienten < 18 Jahren. Zudem liegen fazitrelevante Effektmodifikationen durch das Merkmal Alter vor; hierbei zeigen sich keine statistisch signifikanten und in ihrer Punktschätzung deutlich kleinere Effekte bei Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 6 bis 17 Jahren, während bei älteren Patientinnen und Patienten große Effekte beobachtet werden. Da für die Altersklasse 2 bis 5 Jahre im vorliegenden Anwendungsgebiet keinerlei Daten vorliegen, die zur Beurteilung unterstützend herangezogen werden können, sind die Effekte der Studie VX21-445-124 nicht auf die jüngere Altersklasse übertragbar.

Mutationsübergreifende Übertragung

Der pU führt unter weiteren Untersuchungen die 1-armigen Studien VX21-445-125, VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, HEOR-23-445-014, Burgel 2024 und Cromwell 2024 als zusätzliche Evidenz zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor auf. Diese Studien zieht der pU insbesondere für seine Argumentation, dass die Ergebnisse der Studie RCT VX21-445-124 auf Patientinnen und Patienten mit anderen als in der Studie untersuchten Mutationen übertragbar sind, heran. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit anderen als in der Studie VX21-445-124 untersuchten Mutationen hat der pU allerdings nicht durchgeführt. Der pU gibt an, die Studie VX21-445-125 ergänzend heranzuziehen, da es sich um die Verlängerungsstudie der RCT VX21-445-124 handelt. Die in einem anderen Anwendungsgebiet identifizierten Studien Burgel 2024 und Cromwell 2024 sowie die von ihm finanzierten Studien VX22-CFD-016, VX20-CFD-007 und HEOR-23-445-014 stellt der pU ergänzend dar, da sie aus seiner Sicht wertvolle Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten im Behandlungsalltag liefern und somit zu einer aussagekräftigen Bewertung beitragen. Diese Beobachtungsstudien zieht der pU darüber hinaus unterstützend heran, da in diesen Studien gemäß pU Patientinnen und Patienten mit insgesamt weiteren 94 Nicht-Klasse-I-Mutationen betrachtet wurden, die nicht in der RCT VX21-445-124 untersucht wurden. Der pU gibt weiterhin an, dass für die Mehrheit der Patientinnen und Patienten, deren Mutation in In-vitro-Versuchen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor angesprochen haben, auch in vivo eine Verbesserung erzielen konnten.

Die vom pU im Dossier ergänzend dargestellten Daten der Studien VX21-445-125, VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, HEOR-23-445-014, Burgel 2024 und Cromwell 2024 werden für die vorliegende Bewertung nicht weiter betrachtet, da die Vollständigkeit des Studienpools für die weiteren Untersuchungen aufgrund der fehlenden Informationsbeschaffung für

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren nicht sichergestellt ist. Zudem wurden in den Studien VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, Burgel 2024 und Cromwell 2024 auch Patientinnen und Patienten mit Gating-Mutationen untersucht, die nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind. Separate Auswertungen mit Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung liegen nicht vor.

Für einen Einschluss in die Studie VX21-445-124 musste bei den Patientinnen und Patienten mindestens 1 der folgenden Mutationen vorliegen: 2789+5G>A, 3272-26A>G, 3849+10kbC>T, P5L, R117C, L206W, V232D, T338I, R347H, A455E, S945L, L997F, R1066H, D1152H, G85E, R347P, L1077P, M1101K. Grundsätzlich konnte auf dem 2. Allel jeweils eine weitere vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasste, aber für einen Studieneinschluss nicht obligatorische Mutation vorliegen. Es ist davon auszugehen, dass bei einigen in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auf dem 2. Allel einige weitere vom Anwendungsgebiet umfasste Mutationen vorlagen. Insgesamt ist aufgrund der Vielzahl, der der vorliegenden Fragestellung zuzuordnenden Mutationen und deren Seltenheit nicht davon auszugehen, dass alle Mutationen der vorliegenden Fragestellung in einer Studie untersucht werden können. Allerdings verbleibt eine Unsicherheit, ob die Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die keine in der für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studie VX21-445-124 untersuchten Mutationen, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, aufweisen. Die beschriebenen Unsicherheiten fließen in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein.

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung besteht aus der randomisierten, doppelblinden Studie VX21-445-124 zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Basistherapie für die zystische Fibrose. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, die mindestens 1 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation auf dem CFTR-Gen aufwiesen. Geeignet waren dabei Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 der oben genannten 18 Mutationen. Es durfte keine F508del- oder Gating-Mutation auf einem der Allele vorliegen. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings zudem ein FEV₁ von $\geq 40\%$ bis $\leq 100\%$ des für Alter, Geschlecht und Körpergröße standardisierten Normalwerts aufweisen. Nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers musste eine stabile Erkrankung vorliegen.

In der Studie VX21-445-124 wurden insgesamt 307 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 zufällig einer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (N = 205) oder mit Placebo (N = 102) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren das FEV₁ zum Zeitpunkt des Screenings ($< 70\%$ vs. $\geq 70\%$ des standardisierten Normalwerts), Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) sowie die CFTR-Mutationsgruppe (keine restfunktionsähnliche Mutation vs.

≥ 1 restfunktionsähnliche Mutation). Die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor erfolgte entsprechend der Fachinformation. Die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten zur Aufrechterhaltung der Verblindung Placebo. In beiden Studienarmen erfolgte jeweils zusätzlich eine begleitende Basistherapie.

Primärer Endpunkt der Studie war die absolute Veränderung des FEV₁ (als Anteil des standardisierten Normalwerts [in %]) nach 24 Wochen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, aufweisen, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Gemäß Studienprotokoll musste eine stabile Medikation zur Behandlung der zystischen Fibrose, insbesondere für sino-pulmonale Erkrankungen, seit mindestens 28 Tagen vor Studienbeginn bestehen. Weiterhin sollte nach Möglichkeit die mit der zystischen Fibrose assoziierte Begleitbehandlung - vorrangig inhalative Antibiotika - bis zum Studienende stabil beibehalten werden. Weitere Einschränkungen bezüglich der Begleitmedikation zur Behandlung der zystischen Fibrose gab es nicht.

Aus den Angaben zur Vor- und Begleitbehandlung geht hervor, dass die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn Antibiotika, inhalative Medikationen (einschließlich Kochsalzlösung), Verdauungsenzyme, Vitamine sowie Physiotherapie für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhielten. Der pU legt darüber hinaus detaillierte Angaben zur Anzahl der begleitenden Therapien im Studienverlauf für die unterschiedlichen Begleitmedikationen vor. Diese Angaben zeigen für die Behandlung mit Antibiotika, dass Anpassungen im Studienverlauf stattgefunden haben. So erhielten im Interventionsarm 46 % und im Vergleichsarm 65 % der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine antibiotische Therapie erhielten, mindestens 1 Antibiotikum im Studienverlauf. Für den Einsatz weiterer Therapien geht aus den Angaben hervor, dass in kleinerem Umfang Patientinnen und Patienten während der Studie eine Behandlung neu begonnen haben. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass ein Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn bereits eine Behandlung mit inhalativer Medikation (91 % vs. 88 %), einschließlich Mukolytika und Bronchodilatoren erhielt. Ca. ein Drittel der Patientinnen und Patienten erhielt eine Physiotherapie (33 % vs. 36 %). Aus den vorliegenden Daten lässt sich nicht entnehmen, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz bei medikamentöser

sowie nicht medikamentöser Behandlung angepasst wurde. Außerdem ist unklar, ob und wie viele Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung im Verlauf der Studie beendeten.

Insgesamt werden die in der Studie VX21-445-124 eingesetzten Begleitbehandlungen als hinreichende Annäherung zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC erachtet.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial sowie das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aller patientenrelevanten Endpunkte werden für die Studie VX21-445-124 als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) ist die Aussagesicherheit allerdings aufgrund von Unsicherheiten bei der Operationalisierung reduziert.

Insgesamt verbleiben Unsicherheiten, ob die Ergebnisse der Studie VX21-445-124 auf Patientinnen und Patienten übertragbar sind, die keine in der Studie untersuchten Nicht-Klasse-I-Mutationen, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, aufweisen. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher reduziert. Auf Basis der Informationen aus der Studie VX21-445-124 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie VX21-445-124 trat ausschließlich 1 Todesfall im Interventionsarm auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr). Es ergibt sich für pulmonale Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC.

Schwere pulmonale Exazerbationen

Auf Basis der Auswertung zu Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis zeigt sich für den Endpunkt schwere pulmonale Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Für Studie VX21-445-124 liegen keine Auswertungen auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von

Ereignissen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr) vor. Es ergibt sich für schwere pulmonale Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC.

Symptomatik (CFQ-R)

Atmungssystem

Für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC.

Gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme

Für die Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme des CFQ-R zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)

Körperliches Wohlbefinden, subjektive Gesundheitseinschätzung

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R (die zuletzt genannte Domäne wurde nur bei Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren erhoben) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es liegen jedoch für beide Domänen Effektmodifikationen jeweils durch die Merkmale Alter und FEV₁ vor. Innerhalb der Subgruppen wurde zunächst die Signifikanz und im Anschluss gegebenenfalls die Relevanz des Ergebnisses anhand des zur SMD zugehörigen 95 %-KI beurteilt. Für Patientinnen und Patientinnen ≥ 18 Jahre oder mit einem FEV₁ < 70 % ergibt sich für diese Domänen des CFQ-R jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten < 18 Jahre oder mit einem FEV₁ ≥ 70 % ergibt sich für diese Domänen des CFQ-R jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Aus den im Dossier vorgelegten Daten geht hervor, dass die in die Studie VX21-445-124 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren tendenziell ein niedrigeres FEV₁ zu Studienbeginn aufwiesen. Daher wird davon ausgegangen, dass sich in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren eher Patientinnen und Patienten mit einem

FEV₁ ≥ 70 % befinden und dass in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren eher solche mit einem FEV₁ < 70 % sind. Aufgrund des progredienten Krankheitsverlaufs der zystischen Fibrose wird nachfolgend nur noch das Alter betrachtet.

Vitalität, Rollenfunktion

Für die Domänen Vitalität und Rollenfunktion des CFQ-R (diese wurden jeweils nur bei Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren erhoben) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei jeweils vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich für diese Domänen des CFQ-R jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC.

Soziale Einschränkungen

Für die Domäne soziale Einschränkung des CFQ-R zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Innerhalb der Subgruppen wurde zunächst die Signifikanz und im Anschluss gegebenenfalls die Relevanz des Ergebnisses anhand des zur SMD zugehörigen 95 %-KI beurteilt. Für Patientinnen ergibt sich für diese Domäne ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC. Für Patienten ergibt sich für diese Domäne kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung

Für die Domänen Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung des CFQ-R zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die SMD betrachtet. Das 95 %-KI liegt dabei jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für diese Domänen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Spezifische UEs

Ausschlag (UEs)

Für den Endpunkt Ausschlag (UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Die vorliegende Fragestellung umfasst Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutationen, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen. Aus der Studie VX21-445-124 liegen Ergebnisse zu Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren vor. Für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren legt der pU keine Daten vor.

Das Merkmal Alter stellt für 2 Domänen des CFQ-R einen Effektmodifikator dar. Aufgrund des progredienten Verlaufs der zystischen Fibrose ist allgemein davon auszugehen, dass sich die jüngeren Patientinnen und Patienten (< 18 Jahre) in einem weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden. Daher werden im Folgenden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Alter getrennt abgeleitet. Für die Domäne soziale Einschränkungen des CFQ-R stellt das Merkmal Geschlecht einen Effektmodifikator dar. Da Patientinnen und Patienten gleichermaßen von der Erkrankung betroffen sind und sich diese Effektmodifikation nur in einer Domäne des CFQ-R zeigt, wird dieses Merkmal in der Gesamtabwägung nicht weiter betrachtet.

Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren

Für Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren ergeben sich in der Gesamtschau der Ergebnisse mehrere positive Effekte von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC. Für schwere pulmonale Exazerbationen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Außerdem liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen vor. Es ist anzumerken, dass in diesen Endpunkt Ereignisse eingehen, die bereits im Endpunkt schwere pulmonale Exazerbationen

berücksichtigt werden, sodass es sich hierbei nicht um gänzlich unabhängige Endpunkte handelt. Bei mehreren Domänen des CFQ-R zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich jeweils Anhaltspunkte für einen erheblichen, beträchtlichen oder geringen Zusatznutzen. Demgegenüber steht ein negativer Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen basierend auf einem spezifischen UE mit beträchtlichem Ausmaß. Dieser stellt die positiven Effekte, insbesondere den erheblichen Zusatznutzen bei schweren pulmonalen Exazerbationen sowie bei mehreren Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, nicht infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren

Für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren zeigen sich auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie Morbidität für schwere pulmonale Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen sowie für pulmonale Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Wie bereits beschrieben, gehen in diesen Endpunkt Ereignisse ein, die auch im Endpunkt schwere pulmonale Exazerbationen berücksichtigt werden, sodass es sich hierbei nicht um gänzlich unabhängige Endpunkte handelt. Bei mehreren Domänen des CFQ-R zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich jeweils Anhaltspunkte für einen erheblichen, beträchtlichen oder geringen Zusatznutzen. Die Domänen Vitalität und Rollenfunktion zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berücksichtigten dabei nur Patientinnen und Patienten von 14 bis 17 Jahren. Es ist unklar, ob diese Effekte auch auf jüngere Patientinnen und Patienten übertragbar sind, da die entsprechenden Domänen des CFQ-R für jüngere Altersklassen nicht vorgesehen sind. Den positiven Effekten gegenüber steht ein negativer Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen basierend auf einem spezifischen UE mit beträchtlichem Ausmaß.

Die positiven Effekte überwiegen die negativen Effekte. Neben den Verbesserungen in den Endpunkten zur Morbidität zeigen sich positive Effekte in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Domänen Vitalität und Rollenfunktion des CFQ-R erlauben jedoch nur Aussagen für Jugendliche und damit nur für eine Teilpopulation der hier betrachteten Altersgruppe < 18 Jahren. Bei der Abwägung der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass jüngere Patientinnen und Patienten aufgrund des progredienten Krankheitsverlaufs der zystischen Fibrose in der Regel eine weniger ausgeprägte Symptomatik aufweisen. Dies wird durch die Studienergebnisse bestätigt. Es bleibt daher unklar, ob die Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren kurzfristig (d. h. im Rahmen der im Anwendungsgebiet

üblichen Studiendauer) im gleichen Maße von der Behandlung profitieren wie die Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren. Daten zum Langzeitverlauf liegen ebenfalls nicht vor. Daher wird insgesamt das Ausmaß als nicht quantifizierbar eingestuft.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 17 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutationen, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren

Der pU legt in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren vor. Es ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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 ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	BSC ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren: Zusatznutzen nicht belegt ▪ Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen^c ▪ Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen^c
<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>c. In die Studie VX21-445-124 wurden nur Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit folgenden Mutationen eingeschlossen: 2789+5G>A, 3272-26A>G, 3849+10kbC>T, P5L, R117C, L206W, V232D, T338I, R347H, A445E, S945L, L997F, D1152H, G85E, R347P, L1077P, M1101K. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit anderen Mutationen übertragen werden können.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.