

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 Ivacaftor als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens 1 Gating-Mutation und exklusive einer F508del-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, inklusive mindestens 1 Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	Ivacaftor
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

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

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

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Evidenz

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Da der pU keine RCT zum direkten oder adjustierten indirekten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er zusätzlich eine Informationsbeschaffung nach weiteren Untersuchungen mit der Intervention und der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch. Darüber identifiziert der pU zur Intervention die 1-armigen Beobachtungsstudien VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, Burgel 2024 und Cromwell 2024. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert der pU keine Studie.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor überträgt der pU die Ergebnisse der RCT VX21-445-124 zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor mit Placebo auf die vorliegende Fragestellung. Unterstützend berücksichtigt der pU die Ergebnisse der Beobachtungsstudien VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, Burgel 2024 und Cromwell 2024 sowie die 1-armige Verlängerungsstudie VX21-445-125 der RCT VX21-445-124. Die beiden letztgenannten Studien identifiziert der pU über seine Informationsbeschaffung in einem anderen Anwendungsgebiet (siehe Dossier zur Nutzenbewertung A25-61).

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

Vorgehen des pU zur Übertragung des Zusatznutzens

Ziel des pU ist die Übertragung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor von anderen Patientengruppen auf die vorliegende Fragestellung. Die Argumentation des pU zur Übertragung des Zusatznutzens basiert dabei primär auf Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden Studie VX21-445-124. In der Studie wurde Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Basistherapie der zystischen Fibrose, verglichen. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens 1 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechende Mutation – jedoch keine F508del- und keine Gating-Mutation – auf dem CFTR-Gen aufweisen. Der pU führt eine Übertragung des Zusatznutzens sowohl zwischen

Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Altersgruppen als auch zwischen Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Mutationstypen durch.

Für die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren auf Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren verweist der pU auf eine aus seiner Sicht angemessene Vergleichbarkeit zwischen der Altersgruppe 2 bis 5 Jahre und älteren Altersgruppen. Studienergebnisse zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren legt der pU nicht vor.

In seiner Argumentation zur Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen berücksichtigt der pU unterstützend die 1-armigen Beobachtungsstudien VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, Burgel 2024 und Cromwell 2024 zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor. Der pU führt in Modul 4 B an, dass in den registerbasierten Studien VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, Burgel 2024 und Cromwell 2024 eine mit der Studie VX21-445-124 vergleichbare Wirksamkeit über alle Mutationstypen hinweg gezeigt werden konnte, inklusive solcher, die nicht von der Studie VX21-445-124 abgedeckt wurden und inklusive häufiger Gating-Mutationen. Aus Sicht des pU wurde auch gezeigt, dass für die Mehrheit der Patientinnen und Patienten, deren Mutationen in in-vitro-Versuchen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor angesprochen haben, auch in vivo eine Verbesserung erzielen konnten. Der pU führt ferner aus, dass die Daten aus dem Versorgungsalltag deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion, Wachstums-/Gewichtparameter, Schweißchlorid-Konzentration und pulmonalen Exazerbationen unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur Vortherapie mit CFTR-Modulatoren, inklusive der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor, zeigen. Dies wiederum weist auf die Überlegenheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor hin. Die Verlängerungsstudie VX21-445-125 zeigt laut pU zudem, dass die in der Studie VX21-445-124 beschriebenen Effekte über 72 Wochen anhielten.

Übertragung des Zusatznutzens nicht möglich

Bei der vom pU primär für seine Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Studie VX21-445-124 handelt es sich um eine RCT zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor mit Placebo, jeweils zuzüglich einer Basistherapie in beiden Studienarmen. Unabhängig davon, dass die in die Studie eingeschlossene Patientenpopulation in Bezug auf die untersuchten Mutationen nicht der vorliegenden Fragestellung entspricht (mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens 1 Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation), wurde in der Studie VX21-445-124 im Vergleichsarm nicht Ivacaftor als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Studie VX21-445-124 ist somit nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer

Fibrose mit mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens 1 Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation abzuleiten.

Bei den für die Argumentation des pU zur Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen unterstützend herangezogenen Beobachtungsstudien VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, BURGEL 2024 und Cromwell 2024 sowie der Verlängerungsstudie VX21-445-125 handelt es sich jeweils um 1-armige Studien, die keinen Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor. Einen reinen Vorher-Nachher-Vergleich der Ergebnisse unter Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur Vortherapie mit CFTR-Modulatoren, inklusive Ivacaftor, als hinreichenden Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor anzusehen, ist nicht sachgerecht.

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 ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens 1 Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen	Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.