

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.06.2026 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor (im Folgenden Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des GBA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen	Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator	

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 Studien mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung werden die RCTs VX20-121-102 und VX20-121-103 eingeschlossen, in denen jeweils Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor verglichen wurde. Das Design der Studien ist bis auf wenige Punkte vergleichbar. Die in die Studie VX20-121-102 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten

heterozygot für die F508del-Mutation sein und zusätzlich eine Minimalfunktions(MF)-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, die entweder zu keinem translatierten CFTR-Protein führt oder die auf Grundlage von In-vitro-Tests nicht auf Tezacaftor, Vanzacaftor oder Tezacaftor/Vanzacaftor anspricht (F/MF-Genotyp). In die Studie VX20-121-103 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die 1 der folgenden Mutationen aufwiesen: homozygot für die F508del-Mutation (F/F-Genotyp) oder heterozygot für die F508del-Mutation und 1 Gating-Mutation (F/G-Genotyp) oder 1 Restfunktions(RF)-Mutation (F/RF-Genotyp), oder ≥ 1 andere CFTR-Mutation, die auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor anspricht und keine F508del-Mutation ist (auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor ansprechend exklusive F508del-Mutation).

In beiden Studien mussten die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings ein FEV₁ von ≥ 40 % und ≤ 90 % des standardisierten Normwerts aufweisen, wenn sie eine CFTR-Modulator-Therapie erhielten. Patientinnen und Patienten, die keine CFTR-Modulator-Therapie erhielten, mussten ein FEV₁ von ≥ 40 % und ≤ 80 % des standardisierten Normwerts aufweisen. Nach Einschätzung der Prüfarztin bzw. des Prüfarztes musste eine stabile Erkrankung vorliegen.

In der Studie VX20-121-102 wurden insgesamt 405 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (N = 200) oder mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor (N = 205) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter zum Zeitpunkt des Screenings (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre), FEV₁ während der Run-in-Phase (< 70 % vs. ≥ 70 % des standardisierten Normwerts), Schweißchloridkonzentration während der Run-in-Phase (< 30 mmol/L vs. ≥ 30 mmol/L), sowie vorheriger Einnahme von CFTR-Modulatoren (ja vs. nein).

In der Studie VX20-121-103 wurden insgesamt 574 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor (N = 285) oder mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor (N = 289) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter zum Zeitpunkt des Screenings (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre), FEV₁ während der Run-in-Phase (< 70 % vs. ≥ 70 % des standardisierten Normwerts), Schweißchloridkonzentration während der Run-in-Phase (< 30 mmol/L vs. ≥ 30 mmol/L), vorheriger Einnahme von CFTR-Modulatoren (ja vs. nein), sowie Genotypgruppe (F/F, F/G, F/RF und auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor ansprechend exklusive F508del-Mutation).

In beiden Studien erhielten die Patientinnen und Patienten in der 4-wöchigen Run-in-Phase täglich Ivacaftor/Tezacaftor/ Elxacaftor + Ivacaftor. Die Behandlungsdauer betrug jeweils 52 Wochen.

Primärer Endpunkt beider Studien war die absolute Veränderung des FEV₁ (als Anteil des standardisierten Normwerts [in %]) gegenüber Studienbeginn bis Woche 24.

Patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse inhaltlich nicht sinnvoll

In der Studie VX20-121-102 wurden Patientinnen und Patienten mit F/MF-Genotyp eingeschlossen, bei denen nur 1 Allel zum Ansprechen auf eine Therapie mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bzw. Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor beitragen konnte. Demgegenüber wurden in die Studie VX20-121-103 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen aufgrund des Genotyps überwiegend beide Allele zum Ansprechen auf eine Therapie mit Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor bzw. Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor beitragen konnten oder eine CFTR-Restfunktion vorhanden war. In diesen Fällen kann die Funktion des CFTR-Proteins unter Therapie folglich besser wiederhergestellt werden als bei Patientinnen und Patienten mit F/MF-Genotyp. Darüber hinaus zeigt sich das deutlich unterschiedliche Ansprechen unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulation mit F/MF-Genotyp ebenfalls in den zentralen Endpunkten pulmonale Exazerbationen und schwere pulmonale Exazerbationen. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten erscheint vor diesem Hintergrund inhaltlich nicht sinnvoll. Dies entspricht dem Vorgehen des pU, der ebenfalls keine metaanalytische Zusammenfassung der Daten vorlegt.

Übertragung der Ergebnisse der RCTs VX20-121-102 und VX20-121-103 auf das gesamte Anwendungsgebiet nicht möglich

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst deutlich mehr als die für eine Teilnahme an den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 qualifizierenden Mutationen. Eine Informationsbeschaffung für nicht vergleichende Studien mit der Intervention bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die ggf. für die weiteren vom Anwendungsgebiet umfassten Mutationen vorliegen könnten, führt der pU nicht durch.

Altersübergreifende Übertragung

Der pU beschreibt, dass die Ergebnisse der Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 auf Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit denselben Genotypen übertragen werden können. Zur Stützung der Übertragung der Ergebnisse zieht der pU die Ergebnisse für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit mindestens einer auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor-ansprechenden Mutation (inklusive F508del-Mutation) im CFTR-Gen aus Teil B, Kohorte 1 der 1-armigen Beobachtungsstudie VX21-121-105 heran.

Dem Evidenztransfer wird nicht gefolgt. Maßgeblich dafür ist, dass für die Zielpopulation (6- bis 11-Jährige) keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Der pU hat zwar 6 Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, jedoch zu keiner dieser

Studien eine Aufbereitung der verfügbaren Informationen und Ergebnisse vorgelegt. Daher lässt sich der Behandlungseffekt in der Zielpopulation (6- bis 11-Jährige) nicht abschätzen.

Mutationsübergreifende Übertragung

Im Rahmen des Evidenztransfers von anderen Genotypen überträgt der pU die Ergebnisse der Studie VX20-121-103 auf Patientinnen und Patienten mit weiteren, sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen, die nicht durch die Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 abgedeckt sind, jedoch vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Da dieser Evidenztransfer nach Genotypen sowohl in derselben Altersgruppe ab 12 Jahren als auch in der Altersgruppe von 6 bis 11 Jahren erfolgen soll, stellt letztere eine alters- und mutationsübergreifende Übertragung dar.

Der mutationsübergreifenden Übertragung kann nicht gefolgt werden, da der pU keine vergleichenden klinischen Daten zu Patientinnen und Patienten mit weiteren, sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen vorlegt. Bei der alters- und mutationsübergreifenden Übertragung bestehen zusätzlich die bei der altersübergreifenden Übertragung genannten Einschränkungen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Gesamtmortalität, jegliche pulmonale Exazerbationen, schwere pulmonale Exazerbationen, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (beide erhoben über den CFQ-R) wird für beide Studien als niedrig bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Kategorie Nebenwirkungen wird für beide Studien als hoch bewertet. Die Auswertungen beinhalten zwar nicht den PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“; es sind jedoch weitere Ereignisse enthalten, die potenziell der Grunderkrankung zugeordnet werden können. Zusätzlich ist bei den schweren UEs unklar, welche Referenzbereiche bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten für die Schweregradeinteilung zugrunde gelegt wurden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

In den Studien VX20-121-102 und VX20-121-103 traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigt sich sowohl in der Studie VX20-121-102 als auch in der Studie VX20-121-103 auf Basis der Auswertung zu Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für beide Studien liegen keine geeigneten Auswertungen auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr) vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Schwere pulmonale Exazerbationen

In der Studie VX20-121-102 zeigt sich für den kombinierten Endpunkt schwere pulmonale Exazerbationen, bestehend aus Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation und i. v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation ohne Hospitalisierung, auf Basis der Auswertung zu Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor. Insgesamt ergibt sich für die Population der Studie VX20-121-102 (Patientinnen und Patienten mit F/MF-Genotyp) ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor. In der Studie VX20-121-103 zeigt sich auf Basis der Auswertung zu Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Population der Studie VX20-121-103 (Patientinnen und Patienten mit den Genotypen F/F, F/G, F/RF und auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechend exklusive F508del-Mutation) ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (CFQ-R)

Für die Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome und für die nur bei Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren erhobene Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R zeigt sich sowohl in der Studie VX20-121-102 als auch in der Studie VX20-121-103 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/ Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R)

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung, sowie für die nur bei Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren erhobenen Domänen Vitalität, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung zeigt sich sowohl in der Studie VX20-121-102 als auch in der Studie VX20-121-103 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Nebenwirkungen*SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich sowohl in der Studie VX20-121-102 als auch in der Studie VX20-121-103 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Die vorliegende Fragestellung umfasst Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren legt der pU keine vergleichenden Daten vor. Aus der Studie VX20-121-102 liegen Ergebnisse zu Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren vor, die heterozygot bezüglich F508del- und MF-Mutation (F/MF-Genotyp) sind. Aus der Studie VX20-121-103 liegen Ergebnisse zu Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit den Genotypen F/F, F/G, F/RF und auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechend exklusive F508del-Mutation vor.

Es ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose von 6 bis 11 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen und heterozygot bezüglich F508del- und MF-Mutation (F/MF-Genotyp) sind, zeigt sich ein positiver Effekt von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor gegenüber Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor im Endpunkt schwere pulmonale Exazerbationen der Kategorie Morbidität. Der Effekt ist nicht quantifizierbar, da zwar anzunehmen ist, dass nicht schwere Ereignisse den Effekt nicht gänzlich infrage stellen, aber dennoch eine Unsicherheit über die Größe des Effektes verbleibt. Zusammenfassend gibt es anhand der vorliegenden Daten für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit F/MF-Genotyp einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor.

Zusammenfassend gibt es anhand der vorliegenden Daten für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, bei denen ein F/F-Genotyp, F/G-Genotyp, F/RF-Genotyp oder ≥ 1 andere CFTR-Mutation, die auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor anspricht und keine F508del-Mutation ist, vorliegt, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor.

Tabelle 3: Deutivacaftor/Tezacaftor/Vanzacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen		
von 6 bis 11 Jahren	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt (keine relevante Studie)
ab 12 Jahren und F/MF-Genotyp		Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (anhand der Ergebnisse der relevanten Studie ^b)
ab 12 Jahren und den Genotypen F/F, F/G, F/RF oder auf IVA/TEZ/ELX ansprechend exklusive F508del-Mutation		Zusatznutzen nicht belegt (anhand der Ergebnisse der relevanten Studie ^c)
a. Dargestellt ist die vom GBA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In die Studie VX20-121-102 wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die heterozygot für die F508del-Mutation waren und zusätzlich eine MF-Mutation im CFTR-Gen aufwiesen. Eine MF-Mutation war definiert als Mutation, die entweder dazu führt, dass kein CFTR-Protein translatiert wird, oder die gemäß In-vitro-Tests nicht auf Tezacaftor, Vanzacaftor oder Tezacaftor/Vanzacaftor anspricht. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit anderen dem F/MF-Genotyp zugrunde liegenden MF-Mutationen, welche nicht von der Studie VX20-121-102 aber vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind, übertragen werden können. c. In die Studie VX20-121-103 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die 1 der folgenden Mutationen aufwiesen: homozygot für die F508del-Mutation (F/F) oder heterozygot für die F508del-Mutation und 1 Gating-Mutation (F/G) oder 1 Restfunktionsmutation (F/RF), oder ≥ 1 andere CFTR-Mutation, die auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor anspricht und keine F508del-Mutation ist (auf IVA/TEZ/ELX ansprechend exklusive F508del-Mutation). CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; ELX: Elexacaftor; F/F: homozygot für F508del-Mutation; F/G: heterozygot für F508del- und Gating-Mutation; F/MF: heterozygot für F508del- und Minimalfunktionsmutation; F/RF: heterozygot für F508del- und Restfunktionsmutation; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IVA: Ivacaftor; TEZ: Tezacaftor		

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