

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 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 in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.09.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (nachfolgend Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor genannt) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind.

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor oder <b>Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor</b>
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU wählt aus den oben dargestellten Optionen Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor (nachfolgend Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor genannt) aus und folgt damit der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU gibt an, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor ebenso wie das zu bewertende Arzneimittel Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zusätzlich zu einer individualisierten, bestmöglichen symptomatischen Therapie angewandt und diese in die Darstellung des Zusatznutzens einbezogen werde.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Eine zusätzliche symptomatische Therapie für die Patientenpopulation ist nachvollziehbar.

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**

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz***

Der pU zieht in seinem Dossier die Studie VX17-445-103 für die Bewertung des Zusatznutzens heran. Bei der Studie VX17-445-103 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, in der eine 4-wöchige Behandlung mit Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor verglichen wird. Die Patientinnen und Patienten in der Studie entsprechen dem in der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet.

Die vom pU eingeschlossene Studie VX17-445-103 ist aufgrund der nur 4-wöchigen Studiendauer nicht für eine Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zystische Fibrose geeignet. Die zystische Fibrose ist eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert. Auf Basis von Kurzzeitstudien können keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzeffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. bei pulmonalen Exazerbationen und ihren Folgen oder unerwünschten Ereignissen (UEs). Der pU begründet das von ihm verwendete Einschlusskriterium von 4 Wochen damit, dass dies als maximale Behandlungsdauer in der einzigen randomisierten Zulassungsstudie realisiert wurde und die Grundlage der Zulassungsentscheidung sei. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt.

Insgesamt sind für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose Studien von mindestens 24 Wochen notwendig für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden. Die Studie VX17-445-103 ist somit zu kurz, um in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

### ***Vom pU angekündigte Studie VX18-445-109***

Der pU gibt zudem an, Ergebnisse der gerade abgeschlossenen Studie VX18-445-109 nachzureichen. Die Studie ist potenziell für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie relevant. Allerdings liegen zu dieser Studie aktuell noch keine Ergebnisse vor.

### ***Ergebnisse zum Zusatznutzen***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind, liegen keine geeigneten

Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen 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 Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor.

Tabelle 3: Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor oder <b>Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor</b>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.