

## 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/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.05.2021 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 zu Ivacaftor als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR)-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive der R117H-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 <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) 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. Der pU gibt zudem an, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie ebenso wie das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu einer bestverfügbaren individualisierten symptomatischen Therapie angewandt werde. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor durchgeführt. Eine zusätzliche symptomatische Therapie für die Patientenpopulation ist sachgerecht.

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.

## Vom pU vorgelegte Evidenz

### *Studie VX18-445-104*

Der pU zieht in seinem Dossier die Studie VX18-445-104 für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Ivacaftor heran. In diese doppelblinden RCT wurden Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, bei denen eine heterozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen vorlag. Das 2. Allel musste entweder eine Gating-Mutation (inklusive der R117H-Mutation) oder eine Restfunktions-Mutation aufweisen. Abhängig von der Art der Mutation bestand die Vergleichstherapie entweder aus Ivacaftor (Gating-Mutationen) oder Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (Restfunktions-Mutationen). Die Patientinnen und Patientinnen mussten weiterhin zum Zeitpunkt des Screenings ein forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV<sub>1</sub>) zwischen  $\geq 40\%$  und  $\leq 90\%$  des standardisierten Normalwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Teilpopulation mit einer Gating-Mutation (inklusive der R117H-Mutation) auf dem 2. Allel relevant.

Die Studie bestand aus einer 28-tägigen Run-in-Phase, gefolgt von einer 8-wöchigen Behandlungsphase und einer 28-tägigen Nachbeobachtungsphase. Im Anschluss an die Behandlungsphase bestand die Möglichkeit an einer offenen Extensionsstudie teilzunehmen.

### *Unzureichende Studiendauer*

Die vom pU vorgelegte Studie VX18-445-104 ist aufgrund der nur 8-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 Kurzzeiteffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. für pulmonale Exazerbationen und ihren Folgen oder für unerwünschte Ereignisse.

Insgesamt sind für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Wochen für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden notwendig. Aufgrund der Seltenheit der zu untersuchenden Mutationen und der Betroffenheit von Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Studie VX18-445-104 mit den entsprechenden Kurzzeitergebnissen jedoch im Anhang der Dossierbewertung ergänzend dargestellt. Eine Aussage zum Zusatznutzen wird daraus nicht abgeleitet.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) aufweisen, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen 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/Elxacaftor + Ivacaftor.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive R117H) 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.