

## 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 27.05.2021 übermittelt.

#### 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 mit Best supportive Care (BSC) 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 Mutation tragen, die keine Minimalfunktions(MF)-, keine Gating- und keine Restfunktions(RF)-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist (auch „andere / unbekannte Mutationen“ genannt).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

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 heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen <sup>b</sup> , die keine MF-, keine Gating- und keine RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist	BSC <sup>c</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Gruppe der Mutationen auf dem 2. Allel wird auch „andere / unbekannte Mutationen“ genannt  c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion; RF: Restfunktion</p>	

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA. Der pU gibt zudem an, dass eine bestverfügbare individualisierte symptomatische Therapie auch die Basistherapie bei dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor darstelle. Dies 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.

### **Studienpool**

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCTs mit Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im zu bewertenden Anwendungsgebiet.

Trotz fehlender Evidenz leitet der pU im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen ab, indem er den Zusatznutzen von Patientinnen und Patienten mit einer MF-Mutation auf dem 2. Allel auf die Zielpopulation überträgt. Das Vorgehen des pU ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor nicht geeignet.

### ***Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers***

Der pU identifiziert keine RCTs zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der pU leitet dennoch einen Zusatznutzen ab, indem er den Zusatznutzen von Patientinnen und Patienten mit einer MF-Mutation auf dem 2. Allel auf die Zielpopulation überträgt.

Der pU basiert seine Argumentation auf Ergebnissen aus dem bereits bewerteten Anwendungsgebiet mit Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation tragen (siehe Nutzenbewertung A20-83 und Addendum A21-04). In der damaligen Bewertung wurde auf Basis einer 24-wöchigen RCT ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber BSC abgeleitet.

Der pU führt an, dass der positive klinische Effekt bei Patientinnen und Patienten mit einer MF-Mutation auf dem 2. Allel nur auf der Wirkung der Therapie auf die F508del-Mutation beruhe und das MF-Allel nicht zur Wirksamkeit beitrage. Hierzu verweist er zum einen auf die breit erteilte Zulassung der Dreifachkombination, die für alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, gleichermaßen gilt, unabhängig von der Art der Mutation auf dem 2. Allel. Zum anderen argumentiert der pU mit einer vergleichbaren Wirksamkeit, gemessen über die Veränderung der Lungenfunktion, bei Patientinnen und Patienten mit verschiedenen Subtypen der MF-Mutationen (d. h. Klasse 1 oder Klasse 2 MF-Mutationen).

Insgesamt beschreibt der pU, dass die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet auf dem einen Allel mit der F508del-Mutation eine Mutation tragen, die für die Wirksamkeit der Dreifachkombination ausschlaggebend sei und die Mutation auf dem 2. Allel entweder – analog zu MF-Mutationen – kein oder ein zusätzliches Ansprechen zeigen sollte. Er schlussfolgert daraus, dass die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartende

Wirksamkeit ein Mischeffekt sei, jedoch mindestens so groß wie bei Patientinnen und Patienten mit einer MF-Mutation auf dem 2. Allel.

### ***Übertragung des Zusatznutzens nicht möglich***

Im Dossier liegen für das zu bewertende Anwendungsgebiet weder Studien mit der in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Intervention noch Studien oder sonstige Informationen zum Verlauf der Erkrankung unter BSC vor.

Der pU argumentiert rein qualitativ über das Wirkprinzip der Intervention und legt keinerlei Daten zu patientenrelevanten Endpunkten bei den in der vorliegenden Fragestellung relevanten Patientinnen und Patienten vor. Ein Evidenztransfer von Ergebnissen bei Patientinnen und Patienten mit einer MF-Mutation auf dem 2. Allel auf das vorliegende Anwendungsgebiet ist damit, trotz gleicher zweckmäßiger Vergleichstherapie, mit den vom pU vorgelegten Informationen nicht möglich.

### **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 heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen, die keine MF-, keine Gating- und keine RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist, 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

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 Mutation tragen <sup>b</sup> , die keine MF-, keine Gating- und keine RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist	BSC <sup>c</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gruppe der Mutationen auf dem 2. Allel wird auch „andere / unbekannte Mutationen“ genannt</p> <p>c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; MF: Minimalfunktion; RF: Restfunktion</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.