

## 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 der Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit Ivacaftor sowie der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Ivacaftor mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis der Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Die Dossiers wurden dem IQWiG am 08.02.2022 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 Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor (nachfolgend Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor genannt) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR)-Gen sind.

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 im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind | Lumacaftor/Ivacaftor<br>oder<br>Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor |
| a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.   |   |
| CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss  |   |

Der pU benennt sowohl Lumacaftor/Ivacaftor als auch Tezacaftor/Ivacaftor + 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 relevante randomisierte kontrollierte Studie für den Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor) im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie legt der pU dabei jedoch keine Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten Studien vor.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen für die Intervention identifiziert der pU die 1-armige Studie VX18-445-106 sowie deren 1-armige Verlängerungsstudie VX19-445-107. Bei der Studie VX18-445-106 handelt es sich um eine 1-armige, offene Studie zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Minimalfunktions(MF)-Mutation aufweisen. Der pU zieht die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, aus der Studie VX18-445-106 primär für seine Ableitung des Zusatznutzens heran. Ergebnisse zur Studie VX19-445-107 stellt der pU ergänzend dar.

Darüber hinaus berücksichtigt der pU weitere, von ihm durchgeführte Studien im Anwendungsgebiet. Diese bezieht er in Modul 4 B teilweise in den nachfolgend beschriebenen Auswertungen, die er ergänzend vorlegt, und in seine Argumentation zur Ableitung des Zusatznutzens ein.

Zur Durchführung eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs einzelner Arme ohne Brückenkompator schließt der pU die 1-armige Studie VX18-445-106 mit der Intervention ein, sowie die Studien VX15-661-113, VX13-809-011 und VX14-809-109 zu den Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusätzlich argumentiert der pU mit Ergebnissen aus den Studien VX18-445-109 sowie VX17-445-103 zu älteren Patientinnen und Patienten ( $\geq 12$  Jahre) mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, da er von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse im Anwendungsgebiet von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren auf Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren ausgeht. Ergebnisse aus der Studie VX18-445-109 erwähnt der pU ausschließlich in seiner Argumentation zur Ableitung des Zusatznutzens und verweist auf das zugehörige Verfahren zur Nutzenbewertung in der Altersgruppe ab 12 Jahre. Eine Aufarbeitung der relevanten Informationen und Ergebnisse zu dieser Studie legt der pU für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vor.

Zudem führt der pU einen mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich durch, bei dem sich die Patientinnen und Patienten auf den beiden Seiten des Vergleichs im Mutationstyp unterscheiden. Für die Intervention zieht der pU dabei die RCT VX19-445-116 heran, die Patientinnen und Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation und einer MF-Mutation auf dem 2. Allel untersucht und Gegenstand der Nutzenbewertung zu den Aufträgen A22-15 und A22-21 ist. Auf der Vergleichsseite berücksichtigt der pU die RCT VX14-809-109 zur Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. In beiden Studien wurde im Vergleichsarm Placebo zusätzlich zur Basistherapie der zystischen Fibrose verabreicht. Der pU führt auf Basis dieser Studien einen mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich über Placebo als Brückenkomparator durch.

### ***Verwertbarkeit der vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung***

Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind für die Nutzenbewertung insgesamt nicht verwertbar.

#### *1-armige Studie zur Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet*

Die 1-armige Studie VX18-445-106 und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 sind für die Ableitung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

#### *Vom pU ergänzend vorgelegte Auswertungen zur Ableitung des Zusatznutzens sind inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet*

Die vom pU ergänzend vorgelegten Auswertungen und Informationen zu den vom pU eingeschlossenen Studien zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind inhaltlich unvollständig und unzureichend aufbereitet. Der pU legt dabei insbesondere unvollständige und unzureichend aufgearbeitete Angaben zur Vergleichbarkeit der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie der Ergebnisse vor. Eine vergleichende Gegenüberstellung von Patientencharakteristika und Ergebnissen der unterschiedlichen Studien ist dabei jedoch für die Einschätzung der Relevanz des nicht adjustierten indirekten Vergleichs einzelner Arme ohne Brückenkomparator sowie der Übertragung von Ergebnissen von älteren Patientinnen und Patienten auf die Population der vorliegenden Fragestellung notwendig, unter anderem, um potenzielle Confounder (z. B. Alter, Herkunft, Zeitraum der Studiendurchführung, Krankheitsschwere, Anzahl der pulmonalen Exazerbationen vor Studienbeginn oder Vor- und Begleitbehandlung) adäquat diskutieren und berücksichtigen zu können. Darüber hinaus berücksichtigt der pU in den Auswertungen jeweils nur Ergebnisse für einen Teil der in den Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkte. Für die Einschätzung der Relevanz der vorgelegten Auswertungen für die Nutzenbewertung ist jedoch die Aufarbeitung aller verfügbaren, für die Einschätzung notwendigen Studiendaten erforderlich. Der mutationsübergreifende adjustierte indirekte Vergleich ist unabhängig von der Vollständigkeit der vorgelegten Ergebnisse für die

Nutzenbewertung nicht verwertbar, da der pU keine Daten vorlegt, die eine Übertragung von Effekten (Intervention vs. Vergleichstherapie) über unterschiedliche Mutationstypen stützen.

Insgesamt werden die ergänzend vorgelegten Auswertungen auf Basis der Aufbereitung des pU daher als für die Nutzenbewertung nicht geeignet eingeschätzt.

### ***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 im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Daraus 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

| <b>Indikation</b>   | <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>                                 | <b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> |
|---|---|--|
| Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind                                     | Lumacaftor/Ivacaftor<br>oder<br>Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor | Zusatznutzen nicht belegt                              |
| a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss |   |  |

Das Ergebnis der Nutzenbewertung gilt gleichermaßen für Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.