

## 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 10.02.2022 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 zu 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 heterozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator(CFTR)-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Restfunktions(RF)-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 im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine RF-Mutation aufweisen	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; RF: Restfunktion	

Der pU benennt 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 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

## Ergebnisse

### *Vom pU vorgelegte Evidenz*

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine RCT zum direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der Intervention durch, identifiziert jedoch keine relevante Studie. Trotz fehlender Evidenz beansprucht der pU im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen, indem er den Zusatznutzen von Patientinnen und Patienten derselben Altersgruppe mit abweichendem Mutationstyp bzw. von älteren Patientinnen und Patienten mit demselben Mutationstyp auf die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet überträgt.

Das Vorgehen des pU ist nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet.

### *Vorgehen des pU zur Übertragung des Zusatznutzens*

Ziel des pU ist die Übertragung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor auf die für die vorliegende Fragestellung relevante Zielpopulation auf Basis einer Diskussion der Übertragbarkeit von Studienergebnissen für Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe der Zielpopulation mit einem anderen Mutationstyp sowie Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit dem Mutationstyp der Zielpopulation.

Der pU bezieht in seine Argumentation zur Übertragung des Zusatznutzens von anderen Mutationstypen Ergebnisse aus Studien ein, in die Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit anderen Mutationstypen als die Zielpopulation eingeschlossen wurden (u. a. heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation [VX19-445-116]). Als zentrales Argument führt der pU in seiner Diskussion der Übertragbarkeit des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen an, dass die Wirkung der Therapie von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor auf dem Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation basiere und weitgehend unabhängig von der Mutation auf dem 2. Allel des CFTR-Gens sei.

Die Argumentation des pU zur Übertragung des Zusatznutzens zwischen verschiedenen Altersgruppen mit gleichem Mutationstyp basiert maßgeblich auf Ergebnissen der RCT VX18-445-104 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 RF-Mutation tragen. Die Wirksamkeit der Dreifachkombination für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einer RF-Mutation auf dem 2. Allel konnte aus Sicht des pU anhand der Ergebnisse der Studie VX18-445-104 belegt werden.

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

Im Dossier liegen für das zu bewertende Anwendungsgebiet keine Studien, weder RCTs noch andere Studien, mit der in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Intervention vor. Für die Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen argumentiert der pU rein qualitativ über das Wirkprinzip der Intervention und legt keinerlei Daten zu patientenrelevanten Endpunkten für die in der vorliegenden Fragestellung relevanten Patientinnen und Patienten vor. Folglich ist eine Übertragung von Studienergebnissen von Patientinnen und Patienten mit abweichendem Mutationstyp auf die Patientengruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen nicht möglich.

Darüber hinaus basiert die Argumentation des pU zur Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen u. a. auf Ergebnissen der RCT VX19-445-116, für die eine abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wurde. Damit ist ein maßgebliches Kriterium für eine Übertragung der Ergebnisse dieser Studie auf die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht erfüllt.

Die maßgebliche Studie VX18-445-104, die der pU für seine Argumentation zur Übertragung des Zusatznutzens von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren heranzieht, wurde bereits im Rahmen der Nutzenbewertungen zu dieser Altersgruppe (Dossierbewertungen A21-72 und A21-75) aufgrund einer zu kurzen Studiendauer als nicht geeignet eingeschätzt, und der Zusatznutzen wurde für diese Altersgruppe als nicht belegt bewertet. Damit liegen unabhängig davon, ob die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren auf die Altersgruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet möglich ist, für keine der beiden Altersgruppen relevante Ergebnisse für Patientinnen und Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem 2. Allel eine RF-Mutation aufweisen, vor.

Insgesamt ist eine Übertragung des Zusatznutzens auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen weder von Patientinnen und Patienten mit abweichendem Mutationstyp noch von älteren Patientinnen und Patienten auf die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet möglich.

### **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 heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine RF-Mutation aufweisen, 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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine RF-Mutation aufweisen	Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RF: Restfunktion		

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.