

## I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.12.2023 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 Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 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 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine RF-Mutation aufweisen	BSC <sup>b</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RF: Restfunktion</p>	

Der pU benennt BSC 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 randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung zu nicht vergleichenden Studien 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 ab 12 Jahren mit gleichem Mutationstyp bzw. Patientinnen und Patienten in unterschiedlichen Altersgruppen mit einem anderen 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 für die Population der vorliegenden Fragestellung 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 von anderen Patientengruppen auf die für die vorliegende Fragestellung relevante Zielpopulation. Dafür berücksichtigt der pU insgesamt 6 Studien.

Für die Übertragung des Zusatznutzens zwischen verschiedenen Altersgruppen berücksichtigt der pU die RCT VX18-445-104. Aus Sicht des pU konnte anhand der Ergebnisse der Studie VX18-445-104 die Wirksamkeit der Dreifachkombination für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit einer heterozygoten F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen und einer RF-Mutation auf dem 2. Allel belegt werden. Auf Basis dieser RCT beansprucht der pU eine Übertragung des Zusatznutzens von älteren auf jüngere Patientinnen und Patienten mit gleichem Mutationstyp.

Die Argumentation des pU zur Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen basiert primär auf Ergebnissen der 1-armigen Studie VX20-445-111 sowie der dazugehörigen Verlängerungsstudie VX20-445-112, auf deren Basis die Zulassungserweiterung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor für die vorliegende Altersgruppe von 2 bis 5 Jahren erfolgte. Darüber hinaus berücksichtigt der pU in seiner Argumentation zur Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen die RCT VX17-445-102 sowie die RCT VX19-445-116 und die 1-armige Studie VX18-445-106. In allen Studien wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die u. a. heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine

Minimalfunktions(MF)-Mutation aufweisen – jeweils in unterschiedlichen Altersgruppen (2 bis 5 Jahre, 6 bis 11 Jahre und ab 12 Jahre). Für die Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen führt der pU in Modul 4 D 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. Folglich könnten Ergebnisse für Patientinnen und Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation und einer MF-Mutation auf dem 2. Allel als „konservative Schätzung“ auf Patientinnen und Patienten mit einer heterozygoten F508del-Mutation und einer RF-Mutation auf dem 2. Allel übertragen werden.

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

Weder für die Intervention noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie liegen Daten für die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Unabhängig davon, ob die Übertragbarkeit der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf die Altersgruppe der 2- bis 5-Jährigen im vorliegenden Anwendungsgebiet möglich ist, wurde für die höheren Altersgruppen des Mutationstyps der vorliegenden Fragestellung der Zusatznutzen bereits jeweils als nicht belegt bewertet, da keine geeigneten Daten vorlagen. Darüber hinaus argumentiert der pU zur Übertragung des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen 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. Insgesamt ist eine Übertragung des Zusatznutzens auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen weder von älteren Patientinnen und Patienten noch von Patientinnen und Patienten mit abweichendem Mutationstyp auf die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet möglich. Die vom pU vorgelegten Daten sind somit nicht geeignet, im vorliegenden Anwendungsgebiet Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, 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 2 bis 5 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine RF-Mutation aufweisen	BSC <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RF: Restfunktion</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.