

## 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 Tezacaftor/Ivacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.08.2019 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt Lumacaftor/Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dies stimmt mit der Festlegung des G-BA überein. Der pU gibt zudem an, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor ebenso wie das zu bewertende Arzneimittel Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor zusätzlich zu einer individualisierten, bestmöglichen symptomatischen Therapie angewandt und in die Darstellung des Zusatznutzens einbezogen werde.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor durchgeführt. Eine zusätzliche symptomatische Therapie für die Patientenpopulation ist nachvollziehbar.

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

### *Studienpool und Studiencharakteristika*

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor wurden keine direkt vergleichenden RCTs identifiziert. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs abgeleitet. Hierzu werden 1 Studie für Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor und 2 Studien für Lumacaftor/Ivacaftor eingeschlossen. Die beiden letztgenannten Studien gehen dabei metaanalytisch zusammengefasst in den indirekten Vergleich ein. Der Vergleich erfolgt über den Brückenkomparator Placebo. Die Behandlung in den 3 Studien erfolgte in allen Armen vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.

#### *VX14-661-106 (Studie mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor)*

Bei der Studie VX14-661-106 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie, in der die Patientinnen und Patienten mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor behandelt wurden oder ein entsprechendes Placebo erhielten, jeweils vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und bei denen eine bestätigte Diagnose der zystischen Fibrose, definiert als ein Schweißchlorid-Wert von  $\geq 60$  mmol/l, vorlag. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings ein forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV<sub>1</sub>) von  $\geq 40$  % und  $\leq 90$  % des standardisierten Normwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen.

Insgesamt wurden in die Studie 510 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor (N = 251) oder einem entsprechenden Placebo (N = 259) zugeteilt wurden. Stratifizierungsfaktoren waren Alter (< 18 Jahre /  $\geq 18$  Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich) und FEV<sub>1</sub> als Prozent vom standardisierten Normalwert (< 70 % /  $\geq 70$  %).

Die Behandlung mit Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor entsprach im Wesentlichen den Vorgaben der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie war die absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub> als Prozent vom standardisierten Normalwert. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

#### *VX12-809-103 und VX12-809-104 (Studien mit Lumacaftor/Ivacaftor)*

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien, in denen die Patientinnen und Patienten mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden oder ein entsprechendes Placebo erhielten, jeweils vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sind – bis auf die Definition der bestätigten Diagnose der zystischen Fibrose – weitgehend vergleichbar mit den oben für die Studie VX14-661-106 beschriebenen Kriterien. Eine zystische Fibrose war in den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 definiert als ein Schweißchlorid-Wert von  $\geq 60$  mmol/l oder 2 zystische fibroseverursachende Mutationen und eine chronische sinopulmonale Erkrankung oder gastrointestinale / ernährungsbezogene Abnormitäten.

In die Studie VX12-809-103 wurden 559 Patientinnen und Patienten und in die Studie VX12-809-104 wurden 563 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und jeweils randomisiert im Verhältnis 1:1:1 den folgenden Studienarmen zugeteilt:

- Lumacaftor (600 mg, 1-mal täglich) und Ivacaftor (250 mg, alle 12 Stunden)
- Lumacaftor (400 mg, alle 12 Stunden) und Ivacaftor (250 mg, alle 12 Stunden)
- Placebo

In beiden Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich eine Begleittherapie. In der Studie VX12-809-103 wurden in die 3 Behandlungsarme jeweils 185 vs. 187 vs. 187 Patientinnen und Patienten und in die Studie VX12-809-104 jeweils 187 vs. 189 vs. 187 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Die Stratifizierungsfaktoren waren in beiden Studien identisch zu denen in der Studie VX14-661-106: Alter ( $< 18$  Jahre /  $\geq 18$  Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich), das FEV<sub>1</sub> als Prozent vom standardisierten Normalwert ( $< 70$  % /  $\geq 70$  %).

Lumacaftor ist in Kombination mit Ivacaftor ausschließlich in einer Dosierung von 400 mg alle 12 Stunden zugelassen. Der Studienarm der beiden Studien, in dem Lumacaftor in einer Dosierung von 600 mg 1-mal täglich gegeben wurde, ist daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Die Behandlung mit Lumacaftor (400 mg)/Ivacaftor (250 mg) jeweils alle 12 Stunden entsprach in beiden Studien im Wesentlichen den Vorgaben der Fachinformation.

Primärer Endpunkt beider Studien war die absolute Veränderung des FEV<sub>1</sub> als Prozent vom standardisierten Normalwert. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

#### ***Symptomatischen Begleittherapie in den Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104***

In den Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 war die Gabe einer symptomatischen Therapie zusätzlich zur Studienmedikation (Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor bzw. Lumacaftor/Ivacaftor) erlaubt. Gemäß den Angaben in den Studienprotokollen sollte jedoch bei den Patientinnen und Patienten in allen 3 Studien die Bereitschaft bestehen die Medikation, die sie ab 4 Wochen vor Studienbeginn für ihre zystische Fibrose erhielten, 24 Wochen lang stabil bis zum Studienende fortzuführen.

Für alle 3 Studien (VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104) ist den Studienunterlagen zu entnehmen, dass die Patientinnen und Patienten die regelhaft verwendeten Medikamente für eine symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhalten haben. Der Anteil der Patientinnen und Patienten unter der jeweiligen Begleitmedikation blieb vor und nach der 1. Einnahme der Studienmedikation weitgehend unverändert. Aus den Angaben ist jedoch ersichtlich, dass in allen 3 Studien vereinzelt Anpassungen der Begleittherapie stattgefunden haben. Eine deutliche Zunahme in der Begleitmedikation nach der 1. Einnahme der Studienmedikation zeigt sich in allen Armen der 3 Studien zum Beispiel für Antibiotika (u. a. Ciprofloxacin) und Schmerzmittel (Ibuprofen und Paracetamol). Es fehlen allerdings Angaben, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz im Studienverlauf, angepasst wurde.

### ***Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich***

Aus den vorliegenden Daten zu den Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika der 3 Studien des indirekten Vergleichs geht hervor, dass die Studien hinsichtlich des Designs und der eingeschlossenen Patientenpopulation hinreichend ähnlich sind.

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind sowohl zwischen den Behandlungsarmen der einzelnen Studien ausbalanciert als auch zwischen den 3 Studien überwiegend vergleichbar. Hinsichtlich der inhalativen symptomatischen Vorbehandlung bestanden zwar einzelne Unterschiede in den Anteilen, sie deuten jedoch nicht darauf hin, dass sich die Patientinnen und Patienten im Schweregrad der Erkrankung zwischen den Studien unterscheiden. Bezüglich der Begleitmedikation gibt es keine auffälligen Abweichungen zwischen den Studien und die Medikamente wurden weitgehend zu einem ähnlichen Anteil verabreicht. Somit wird die Eignung der Studien VX14-661-106, VX12-809-103 und VX12-809-104 für einen adjustierten indirekten Vergleich nicht infrage gestellt.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für alle 3 Studien als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen, Symptomatik (erhoben über den Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised [CFQ-R]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den CFQ-R) wird für alle 3 Studien als niedrig eingestuft.

Bei Erfassung der UEs wurden Ereignisse miterhoben, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können. Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) führt dies dazu, dass die Ergebnisse nicht verwertbar sind, für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs ergibt sich dadurch ein hohes Verzerrungspotenzial. Für die Ergebnisse des UE-Endpunkts Ausschlag wird das Verzerrungspotenzial bei allen 3 Studien des indirekten Vergleichs als niedrig eingeschätzt.

## ***Mortalität***

### *Gesamtmortalität*

In allen 3 Studien des indirekten Vergleichs traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## ***Morbidität***

### *Pulmonale Exazerbationen*

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Ereignisrate ( $n_E$ /Patientenjahre: Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor.

### *Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen*

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Ereignisrate ( $n_E$ /Patientenjahre: Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor.

### *Symptomatik gemessen über CFQ-R*

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme des krankheitsspezifischen patientenberichteten Instruments CFQ-R erhoben.

### *Domäne Atmungssystem*

In der Domäne Atmungssystem zeigt sich bezüglich der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. Um die Relevanz des Ergebnisses zu beurteilen, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges'  $g$  betrachtet. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme

Für die Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme legt der pU ausschließlich SMD mit einem 95 %-KI in Form von Hedges' g vor. Bezüglich der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn zeigen sich im adjustierten indirekten Vergleich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diese beiden Domänen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R erhoben.

### *Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung*

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung legt der pU ausschließlich SMD mit einem 95 %-KI in Form von Hedges' g vor. Es zeigen sich bezüglich der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn im adjustierten indirekten Vergleich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diese Domänen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Domäne Therapiebelastung*

Für die Domäne Therapiebelastung legt der pU ausschließlich SMD mit einem 95 %-KI in Form von Hedges' g vor. Es zeigt sich bezüglich der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. Das 95 %-KI liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für die Domäne Therapiebelastung des CFQ-R kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## ***Nebenwirkungen***

### *SUEs*

Bei der Erfassung der SUEs wurden in den Studien VX12-809-103, VX12-809-104 und VX14-661-106 Ereignisse der pulmonalen Exazerbation der zystischen Fibrose miterfasst. Dies führt dazu, dass die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht verwertbar sind.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### *Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt auf der Interventionsseite des indirekten Vergleichs nur 1 Studie mit gleichzeitig hohem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor. Dies führt dazu, dass eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich nicht ausreichend ergebnissicher ist.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### *Spezifische UEs*

#### Ausschlag

Für den Endpunkt Ausschlag zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor.

## **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 + Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergibt sich 1 positiver Effekt von Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen mit dem Ausmaß beträchtlich und 1 negativer Effekt von Tezacaftor/Ivacaftor in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen, jeweils gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor.

Bei der Abwägung der Ergebnisse wird die fehlende Verwertbarkeit des Endpunkts SUEs berücksichtigt. Es ergibt sich daher insgesamt für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ein

Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ivacaftor.

Tabelle 3: Ivacaftor + Tezacaftor/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 ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.