

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 Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.06.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor im Vergleich mit Lumacaftor/Ivacaftor als zweckmäßiger Vergleichstherapie 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.

Entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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 Tezacaftor/Ivacaftor + 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 Tezacaftor/Ivacaftor + 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 Tezacaftor/Ivacaftor + 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 Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor)

Bei der Studie VX14-661-106 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie, in der die Patientinnen und Patienten mit Tezacaftor/Ivacaftor + 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 ≥ 60 mmol/l, vorlag. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings ein forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV₁) von ≥ 40 % und ≤ 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 Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (N = 251) oder einem entsprechenden Placebo (N = 259) zugeteilt wurden. Stratifizierungsfaktoren waren Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich) und FEV₁ als Prozent vom standardisierten Normalwert (< 70 % / ≥ 70 %).

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

Primärer Endpunkt der Studie war die absolute Veränderung des FEV₁ 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 ≥ 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 / ≥ 18 Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich), das FEV₁ als Prozent vom standardisierten Normalwert (< 70 % / ≥ 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 FEV₁ als Prozent vom standardisierten Normalwert. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Symptomatische 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 (Tezacaftor/Ivacaftor + 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). Generell 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]), gesundheitsbezogene

Lebensqualität (erhoben über den CFQ-R) und des UE-Endpunkts Ausschlag wird für alle 3 Studien als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aus den in den adjustierten indirekten Vergleich eingehenden Studien jeweils als hoch eingeschätzt, da bei Erfassung der UEs Ereignisse miterhoben wurden, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können.

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 Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Für pulmonale Exazerbationen zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Ereignisrate kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor.

Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen

Für Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Ereignisrate ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor.

Symptomatik gemessen über den 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 Tezacaftor/Ivacaftor + 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 Tezacaftor/Ivacaftor + 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 Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diese beiden Domänen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + 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 Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor. Daraus ergibt sich für diese Domänen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor + 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 Tezacaftor/Ivacaftor + 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 Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs liegt auf der Interventionsseite des indirekten Vergleichs jeweils nur 1 Studie mit gleichzeitig hohem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor. Dies führt dazu, dass eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich nicht ausreichend ergebnissicher ist. Es ergibt sich für die Endpunkte SUEs (ohne Berücksichtigung des PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose) und Abbruch wegen UEs daher jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Spezifische UEs

Ausschlag

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

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

Es ergibt sich 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 Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor.

Tabelle 3: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2018 ab. Dort hatte der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.