

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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte 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 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care (BSC) bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind. Die Patientinnen und Patienten weisen auf dem 2. Allel eine der folgenden Mutationen auf: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T. Die Bewertung von Tezacaftor/Ivacaftor erfolgt für eine Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor-150-mg-Tabletten.

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 + BSC

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem 2. Allel eine der folgenden 14 Mutationen im CFTR-Gen aufweisen ^b : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T	BSC
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hierbei handelt es sich um RF-Mutationen. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RF: Residual Function	

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.

Vom pU eingeschlossene Studie

Der pU zieht in seinem Dossier die Studie VX14-661-108 für die Bewertung des Zusatznutzens mit einer Studiendauer von 8 Wochen heran. In der Studie VX14-661-108 werden in einem Cross-over-Design 3 Behandlungen miteinander verglichen: die Kombinationstherapie Ivacaftor + Tezacaftor/Ivacaftor, Ivacaftor und Placebo. Während der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten eine Begleitmedikation weitgehend im Sinne einer BSC. Für die vorliegende Dossierbewertung betrachtet der pU den Vergleich der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC.

Die vom pU eingeschlossene Studie VX14-661-108 ist aufgrund der nur 8-wöchigen Behandlungsphase nicht für eine Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zystische Fibrose geeignet. Die zystische Fibrose ist eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert. Auf Basis von Kurzzeitstudien können keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzzeiteffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. bei pulmonalen Exazerbationen und ihren Folgen oder unerwünschten Ereignissen (UEs).

Der pU begründet das von ihm verwendete Einschlusskriterium von 8 Wochen damit, dass dies als maximale Behandlungsdauer in der einzigen randomisierten Zulassungsstudie realisiert wurde und die Grundlage der Zulassungsentscheidung gleichzeitig die Bewertungsbasis für den Zusatznutzen sei. Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt.

Insgesamt sind für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose Studien von mindestens 24 Wochen notwendig für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden. Die Studie VX14-661-108 ist somit zu kurz, um in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden. Zusätzlich stellt der pU unter anderem Ergebnisse aus der 24-wöchigen RCT VX14 661 106 mit Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind, dar und gibt an, diese ergänzend im Sinne einer Übertragung zu berücksichtigen. Die vom pU vorgelegten Daten zur Übertragbarkeit von Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation auf die Patientinnen und Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation sind allerdings für eine Übertragung nicht geeignet. Für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt der pU selbst ausschließlich die Studie VX14-661-108.

Aufgrund der Seltenheit der zu untersuchenden Mutationen und der Betroffenheit von Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Studie VX14-661-108 mit den entsprechenden Kurzeitergebnissen in der vorliegenden Dossierbewertung ergänzend dargestellt. Eine Aussage zum Zusatznutzen wird daraus nicht abgeleitet.

Besonderheiten des Cross-over-Studiendesigns

Ein Cross-over-Design liefert nur aussagekräftige Ergebnisse, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind:

- 1) Carry-over-Effekte sind vernachlässigbar
- 2) Periodeneffekte müssen in den statistischen Auswertungen angemessen berücksichtigt werden

Unter der Annahme, dass die beiden oben beschriebenen Voraussetzungen für die Studie VX14-661-108 hinreichend erfüllt sind, werden die Kurzzeitergebnisse dieser Studie in der vorliegenden Dossierbewertung ergänzend dargestellt. Weitere Angaben zum Periodeneffekt und spezifische Auswirkungen möglicher Carry-over-Effekte werden bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Kurzzeitergebnisse berücksichtigt.

Für irreversible Endpunkte ist ein Cross-over-Design in der Regel nicht angemessen. Dies betrifft die Endpunkte Gesamtmortalität und Abbruch wegen UEs (sofern der Abbruch die Teilnahme an folgenden Behandlungsperioden nicht erlaubt). Es traten jedoch in der Studie VX14-661-108 keine Todesfälle und nur 1 Abbruch wegen UE auf.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie VX14-661-108 sollten Patientinnen und Patienten ihre bestehende symptomatische Therapie zeitgleich zur Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor bzw. Placebo weiterführen. Die Begleitmedikation musste jedoch ab 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Ende der Studie gemäß Studienprotokoll stabil bleiben. Es war zudem ein Einschlusskriterium der Studie VX14-661-108, dass die Teilnehmer bereit waren über den gesamten Studienzeitraum die mit der zystischen Fibrose assoziierte Begleitbehandlung stabil zu halten.

Die verfügbaren Informationen deuten darauf hin, dass zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses die Patientinnen und Patienten eine Vielzahl an Medikamenten für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhielten (unter anderem Dornase alfa sowie Pankreatin und Antibiotikatherapien und Natriumchlorid). Die vorliegenden Angaben deuten zudem darauf hin, dass einzelne Patientinnen und Patienten eine Begleitmedikation nach der 1. Einnahme der Studienmedikation begannen (z. B. Antibiotikatherapie sowie Physiotherapie). Aus den Daten lässt sich jedoch nicht entnehmen, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz, angepasst wurde.

Zusammenfassend bleibt auf Basis der vorliegenden Daten zwar unklar, ob Dosis- oder Frequenzerhöhungen der Begleitmedikation möglich waren, aber angesichts der kurzen Studiendauer wird davon ausgegangen, dass die eingesetzte Begleitbehandlung weitgehend im Sinne der einer BSC durchgeführt wurde.

Kurzzeitergebnisse der vom pU eingeschlossenen Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Für die Kurzzeitergebnisse der betrachteten Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs als hoch bewertet. Die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs werden als potenziell niedrig verzerrt eingeschätzt.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen

Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatik gemessen über den Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R)

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

- Domäne Atmungssystem

Es zeigt sich in der Domäne Atmungssystem bezüglich der Veränderung seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. 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 vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor. Es liegt allerdings eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) zeigt sich ein Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

- Domäne gastrointestinale Symptome

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz dieser Ergebnisse zu beurteilen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt nicht vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass dieser Effekt relevant ist.

- Domäne Gewichtsprobleme

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Um die Relevanz dieser Ergebnisse zu beurteilen, wird die SMD in Form von Hedges' g betrachtet. Das 95 %-KI liegt nicht vollständig oberhalb bzw. unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Domänen des CFQ-R

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

- Domäne körperliches Wohlbefinden

Es zeigt sich in der Domäne körperliches Wohlbefinden ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

- Domäne Vitalität

Es zeigt sich in der Domäne Vitalität zur Veränderung seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

- Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung

Es zeigt sich in der Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor. Es liegt allerdings eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Erwachsene (ab 18 Jahren) zeigt sich ein Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

- Domänen Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild und Therapiebelastung

Zudem zeigen sich statistisch signifikante Effekte in den Domänen Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild und Therapiebelastung zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass diese Effekte relevant sind.

- Domäne Essstörungen

In der Domäne Essstörungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des körperlichen und psychischen Summenscores des SF-12 v2

Sowohl im körperlichen als auch im psychischen Summenscore zeigen sich jeweils statistisch signifikante Effekte zum Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei für den körperlichen Summenscore vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt ein relevanter Effekt vor. Es liegt allerdings eine Effektmodifikation nach Alter vor. Bei Erwachsenen (ab 18 Jahren) zeigt sich ein Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Beim psychischen Summenscore liegt das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g hingegen nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass dieser Effekt relevant ist.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt SUEs (ohne Berücksichtigung des PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es trat 1 Abbruch wegen UEs auf. Daraus ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose sind zur Ableitung des Zusatznutzens Studien von mindestens 24 Wochen notwendig. Der pU legt ausschließlich vergleichende Daten über einen Zeitraum von 8 Wochen im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Diese stellen allerdings ausschließlich Kurzzeiteffekte dar, die für die Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht geeignet sind.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden 14 Mutationen im CFTR-Gen aufweisen ^b : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T	BSC	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hierbei handelt es sich um RF-Mutationen. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RF: Residual Function</p>		

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 geringen 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.