

## 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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.09.2020 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 Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (nachfolgend Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor genannt) im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie 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 und auf dem 2. Allel eine Minimalfunktions(MF)-Mutation aufweisen.

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 Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen	BSC <sup>b</sup>
a. Dargestellt ist jeweils 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 gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion	

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

### **Studienpool und Studiendesign**

In die Nutzenbewertung wird die doppelblinde RCT VX17-445-102 eingeschlossen, in der Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC mit Placebo + BSC verglichen wird.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren eingeschlossen, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen waren und auf dem 2. Allel dieses Gens eine MF-Mutation aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings zudem 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 405 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die randomisiert entweder einer Behandlung mit Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC (N = 201) oder einem entsprechenden Placebo + BSC (N = 204) 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 Patientinnen und Patienten wurden gemäß Fachinformation mit Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor behandelt oder es wurde ein Placebo verabreicht. In beiden Studienarmen erfolgte jeweils zusätzlich eine begleitende Basistherapie.

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

### **Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der G-BA hat für Ivacaftor zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

In der Studie VX17-445-102 sollten Patientinnen und Patienten ihre bestehende symptomatische Therapie zeitgleich zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bzw. Placebo weiterführen. Gemäß Studienprotokoll musste in der Studie VX17-445-102 die Begleitmedikation ab 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Ende der Studie stabil bleiben.

Die verfügbaren Informationen zeigen, dass zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses die Patientinnen und Patienten Antibiotika, inhalative Medikation sowie Physiotherapie für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhielten. Die vorliegenden Angaben deuten zwar darauf hin, dass einzelne Patientinnen und Patienten eine Begleitbehandlung nach der 1. Einnahme der Studienmedikation begannen, aber es bleibt unklar, ob mehr Patientinnen und Patienten im Studienverlauf von 24 Wochen eine entsprechende Anpassung benötigt hätten. 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 bei medikamentöser sowie nicht medikamentöser Behandlung, angepasst wurde. Außerdem ist unklar, ob und wie viele Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung im Verlauf der Studie abbrachen.

Zusammenfassend bleibt unklar, ob die in der Studie VX17-445-102 eingesetzte Begleitbehandlung eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC darstellt. Diese Einschätzung ergibt sich daraus, dass Angaben zur Therapieanpassung im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz der symptomatischen Therapie im Studienverlauf fehlen. Dies führt jedoch nicht zum Ausschluss der Studie. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse der Studie Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor+ Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sind. Die beschriebenen Unklarheiten fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein.

### **Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie VX17-445-102 als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse wird bis auf den Endpunkt SUE für alle eingeschlossenen Endpunkte als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt SUEs wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse als hoch eingeschätzt.

Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse ist für die vorliegende Fragestellung aufgrund der oben beschriebenen Unklarheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und beim Endpunkt SUEs zusätzlich aufgrund des aus anderen Gründen bereits hohen Verzerrungspotenzials reduziert. Auf Basis der Studie VX17-445-102 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtmortalität*

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Pulmonale Exazerbationen*

Für pulmonale Exazerbationen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für pulmonale Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

### *Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen*

Für Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

### *Symptomatik gemessen über den CFQ-R*

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme des krankheitsspezifischen patientenberichteten Instruments Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R) erhoben.

### Domäne Atmungssystem

In der Domäne Atmungssystem zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + 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 außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Die Ergebnisse in beiden Subgruppen unterscheiden sich allerdings nicht in Effektrichtung und Ausmaß vom Ergebnis der gesamten Studienpopulation (siehe Abschnitt 2.4.4), sodass das Merkmal für die Domäne Atmungssystem nicht weiter betrachtet wird. Daraus ergibt sich für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R für Patientinnen und Patienten < 18 Jahre sowie für Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahre jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

### Domäne gastrointestinale Symptome

Für die Domäne gastrointestinale Symptome zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Domäne gastrointestinale Symptome des CFQ-R kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### Domäne Gewichtsprobleme

Für die Domäne Gewichtsprobleme zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es liegt jedoch eine

Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für die Domäne Gewichtsprobleme des CFQ-R für Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahre ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten  $< 18$  Jahre zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen.

### ***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, soziale Einschränkungen und Therapiebelastung*

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, soziale Einschränkungen und Therapiebelastung zeigen sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD liegt dabei jeweils vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Dies wird jeweils als relevanter Effekt interpretiert. Für alle 3 Domänen liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden, soziale Einschränkungen und Therapiebelastung des CFQ-R für Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahre jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten  $< 18$  Jahre zeigt sich dagegen jeweils kein Zusatznutzen.

#### *Domänen Gefühlslage und Körperbild*

Für die Domänen Gefühlslage und Körperbild zeigen sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das jeweilige 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für die Domänen Gefühlslage und Körperbild des CFQ-R jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

#### *Domänen Vitalität, Rollenfunktion, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung*

Für die Domänen Vitalität, Rollenfunktion, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung zeigen sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD liegt dabei jeweils vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Dies wird jeweils als relevanter Effekt interpretiert. Daraus

ergeben sich für die Domänen Vitalität, Rollenfunktion, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

### ***Nebenwirkungen***

#### *SUEs und Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

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

In der Gesamtschau der Ergebnisse ergeben sich ausschließlich positive Effekte von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Vergleich zu BSC. Für Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Außerdem liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für pulmonale Exazerbationen vor. Bei mehreren Domänen zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, wobei sich dieser zum Teil auf die Subgruppe der Patientinnen und Patienten  $\geq 18$  Jahre beschränkt.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen	BSC <sup>b</sup>	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils 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 gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MF: Minimalfunktion</p>		

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