

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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit Ivacaftor sowie der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Ivacaftor mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis der Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Die Dossiers wurden dem IQWiG am 08.02.2022 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 6 bis 11 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.

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 ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen	BSC ^b
<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; MF: Minimalfunktion</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 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie VX19-445-116 zum direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC herangezogen.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel dieses Gens eine MF-Mutation aufweisen. Die Patientinnen und Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings ein forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV₁) von $\geq 70\%$ des standardisierten Normwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße, sowie einen Lung Clearance Index (LCI_{2,5}) $\geq 7,5$ aufweisen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einer akuten oberen oder unteren Atemwegsinfektion, einer pulmonalen Exazerbation oder einer Infektion der Lunge mit Organismen, die mit einem schnelleren Abfall des pulmonalen Status assoziiert sind. Außerdem sollte die Basismedikation zur Behandlung der zystischen Fibrose innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Behandlung stabil beibehalten werden.

Insgesamt wurden in die Studie 121 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC oder Placebo + BSC zugeteilt.

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß den Fachinformationen mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor behandelt oder es wurde ein Placebo verabreicht. In beiden Studienarmen erfolgte jeweils zusätzlich eine begleitende Basistherapie.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des LCI_{2,5}. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor zur Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

In der Studie VX19-445-116 sollte die bestehende symptomatische Therapie der Patientinnen und Patienten zeitgleich zur Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor bzw. Placebo weitergeführt werden. Gemäß Studienprotokoll sollte die Begleitmedikation ab 28 Tage vor Studienbeginn bis zum Ende der Studie stabil bleiben. Zudem war ein Einschlusskriterium der Studie, dass die Teilnehmerinnen und Teilnehmer bereit waren über den gesamten Studienzeitraum die mit der zystischen Fibrose assoziierte Begleitbehandlung stabil zu halten.

Aus den Angaben zur Vor- und Begleitbehandlung geht hervor, dass die Patientinnen und Patienten zum Studienbeginn Antibiotika, inhalative Medikation (einschließlich Kochsalzlösung), Verdauungsenzyme, Vitamine sowie Physiotherapie für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhielten. Detaillierte Angaben zur Anzahl der begleitenden Therapien im Studienverlauf für die unterschiedlichen Begleitmedikationen deuten zwar darauf hin, dass Anpassungen der antibiotischen Therapie im Studienverlauf stattgefunden haben. Aus den detaillierten Angaben zu weiteren Therapien lässt sich allerdings nicht ableiten, ob Anpassungen im Studienverlauf vorgenommen wurden, da der Großteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn bereits eine Behandlung mit inhalativer Medikation, Mukolytika oder Physiotherapie erhielt. Eine Zunahme der Anzahl der verabreichten Therapien im Studienverlauf geht aus den vorliegenden Angaben, abgesehen von den Antibiotika, für die weiteren Therapien nicht hervor. Aus den vorliegenden Daten lässt sich außerdem 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 VX19-445-116 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/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor 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 und das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten werden für die Studie VX19-445-116 als niedrig eingestuft.

Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse ist für die vorliegende Fragestellung aufgrund der oben beschriebenen Unklarheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie reduziert. Auf Basis der Studie VX19-445-116 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen (als UEs berichtet, erhoben mittels PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für pulmonale Exazerbationen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

Schwerwiegende pulmonale Exazerbationen

Für den Endpunkt schwerwiegende pulmonale Exazerbationen (als SUEs berichtet, erhoben mittels PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik gemessen über den CFQ-R

Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung

In den Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung 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 Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung des CFQ-R kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Domäne soziale Einschränkungen

In der Domäne soziale Einschränkungen zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Somit ergibt sich für die Domäne soziale Einschränkungen des CFQ R kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

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

Abdominalschmerz (PT, UEs)

Für den Endpunkt Abdominalschmerz (PT, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

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

In der Gesamtschau der Ergebnisse ergeben sich ausschließlich positive Effekte von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zu BSC. Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, für den Endpunkt Abdominalschmerz ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit demselben Ausmaß.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

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 ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine MF-Mutation aufweisen	BSC ^b	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
<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; MF: Minimalfunktion</p>		

Das Ergebnis der Bewertung gilt gleichermaßen für Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor.

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