

# **Addendum zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lumacaftor/Ivacaftor vom 15. März 2016**

Stand: 13.05.2016

## **Inhaltverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
Hintergrund .....	4
1. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	5
2. Zusammenfassende Bewertung der Effekte und der Aussage-sicherheit für die patientenrelevanten Endpunkte .....	6
Referenzen.....	12

## Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CF	Zystische Fibrose
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised
CYP	Cytochrom P450
EQ-5D	European Quality of Life 5-Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
KI	Konfidenzintervall
LS	Least squares
MMRM	Mixed model repeated measures (gemischte Modelle für wiederholte Messwerte)
MWD	Mittelwertdifferenz
N	Anzahl
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

## Hintergrund

Ergänzend zu der Nutzenbewertung des Kombinationspräparates Lumacaftor/Ivacaftor vom 15. März 2016 [1] erfolgt mit diesem Addendum zur Vorbereitung der Beschlussfassung

- eine Bewertung, ob die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie in den Studien, die zur Nutzenbewertung herangezogen wurden, angemessen umgesetzt wurde und
- eine zusammenfassende Bewertung der Effekte und ihrer Aussagesicherheit für die patientenrelevanten Endpunkte zur Einschätzung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im zugelassenen Anwendungsgebiet.

Lumacaftor/Ivacaftor ist indiziert zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

## 1. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für die Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, als zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) festgelegt. Als BSC wird in dieser Indikation die Therapie verstanden, die eine bestmögliche symptomatische Therapie zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Dazu zählen insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika/hyperosmolare Natriumchloridlösung, Mannitol, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL), unter Ausschöpfung aller möglichen diätetischen Maßnahmen.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) schließt sich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Er führt im Modul 3A (Abschnitt 3.1) aus, dass BSC in den placebo-kontrollierten Zulassungsstudien VX12-809-103 und VX12-809-104 die Basistherapie der Patienten war. In den Studien wurden die Patienten bei jeweiligem Weiterführen von BSC zur additiven Gabe der Kombination Lumacaftor/Ivacaftor oder Placebo randomisiert. Der pU erläutert, dass während des gesamten Studienzeitraums alle Bestandteile der BSC individuell ergänzt und optimiert werden konnten, wenn es von den Studienärzten der spezialisierten CF-Zentren als erforderlich angesehen wurde.

Die Anwendung der vor, während und/oder nach der 24-wöchigen Behandlungsperiode verabreichten Medikationen wurde in den Studienberichten dokumentiert. Informationen zu den verwendeten Begleitmedikationen sind in Kapitel 2.6.1. der Nutzenbewertung dargestellt. Die häufigsten Begleitmedikamente (> 30 %) waren Dornase alfa, Salbutamol, Natriumchloridlösung, Pankreatin, Azithromycin, Tobramycin, Seretide, Ciprofloxacin und Pancrelipase. Darüber hinaus wurden u. a. Kortikosteroide, Analgetika und verschiedene Nahrungsergänzungsmittel eingesetzt.

Laut den Angaben in den Studienprotokollen wurde empfohlen, die Begleitmedikation der Patienten während der 24-wöchigen Studiendauer stabil zu halten. Deskriptive Analysen zu Veränderungen in der Verwendung inhalativer Medikamente (Antibiotika, Bronchodilatoren, Kochsalzlösung oder Kortikosteroide) in den Studienarmen zeigen, dass die symptomorientierte Medikation während der Interventionsperiode gegenüber der Zeit vor Interventionsbeginn bei dem Großteil der Patienten stabil blieb, Anpassungen jedoch im Studienverlauf erfolgen konnten. So haben die meisten Patienten, die vor der ersten Studiendosis Medikamente inhalierten, deren Anwendung fortgeführt. Bei Patienten ohne Inhalation von Antibiotika, Bronchodilatoren, Kochsalzlösung oder Kortikosteroiden wurde die Begleittherapie im Studienverlauf zum Teil ergänzt und eine Inhalation mit entsprechenden Medikamenten kurzzeitig oder längerfristig eingesetzt.

Zusammenfassend erscheint BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie angemessen in den Studien umgesetzt.

## **2. Zusammenfassende Bewertung der Effekte und der Aussagesicherheit für die patientenrelevanten Endpunkte**

In der Tabelle 1 sind für die patientenrelevanten Endpunkte (vgl. Nutzenbewertung, Kapitel 2.5.1 und 2.5.3) die Effekte von Lumacaftor/Ivacaftor + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC aus den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 zusammengefasst und die Aussagesicherheit für die meta-analytisch gepoolten Ergebnisse dargelegt. Zur Einschätzung der Aussagesicherheit wurde die Qualität der Evidenz unter Berücksichtigung der qualitativen und quantitativen Ergebnissicherheit bewertet.

Tabelle 1: Zusammenfassende Darstellung und Bewertung der Ergebnisse aus den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104

Endpunkt	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC Meta-Analyse <sup>1)</sup> Effektschätzer (95%-KI); p-Wert	Effekt	Aussagesicherheit signifikanter Effekte/ Erläuterung
<b>Mortalität</b>			
Todesfälle innerhalb von 24 Wochen	Keine Ereignisse aufgetreten	-	-
<b>Morbidität</b>			
Pulmonale Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	<u>Hazard Ratio<sup>2)</sup></u> : 0,60 (0,47; 0,77); p<0,001; I <sup>2</sup> =0%	stat. sign., klinisch relevanter Effekt	hoch/ <ul style="list-style-type: none"> <li>hohe qualitative Ergebnissicherheit aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials der 2 RCTs; vgl. NB Kapitel 2.5.2</li> <li>hohe quantitative Ergebnissicherheit aufgrund homogener Ergebnisse (deutlich gleichgerichtete Effekte in den 2 RCTs) und hoher Präzision des gepoolten Effektes; vgl. NB Kapitel 2.6.3.2</li> </ul>
Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	<u>Hazard Ratio<sup>2)</sup></u> : 0,38 (0,26; 0,56); p<0,001; I <sup>2</sup> =0%	stat. sign., klinisch relevanter Effekt	hoch/ <ul style="list-style-type: none"> <li>hohe qualitative Ergebnissicherheit aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials der 2 RCTs; vgl. NB Kapitel 2.5.2</li> <li>hohe quantitative Ergebnissicherheit aufgrund homogener Ergebnisse (deutlich gleichgerichtete Effekte in den 2 RCTs) und hoher Präzision des gepoolten Effektes; vgl. NB Kapitel 2.6.3.2</li> </ul>
i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbation innerhalb von 24 Wochen	<u>Hazard Ratio<sup>2)</sup></u> : 0,41 (0,28; 0,61); p<0,001; I <sup>2</sup> =29,9%	stat. sign., klinisch relevanter Effekt	hoch/ <ul style="list-style-type: none"> <li>hohe qualitative Ergebnissicherheit aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials der 2 RCTs; vgl. NB Kapitel 2.5.2</li> <li>hohe quantitative Ergebnissicherheit aufgrund geringer Heterogenität (deutlich gleichgerichtete Effekte in den 2 RCTs) und hoher Präzision des gepoolten Effektes; vgl. NB Kapitel 2.6.3.2</li> </ul>

Endpunkt	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC Meta-Analyse <sup>1)</sup> Effektschätzer (95%-KI); p-Wert	Effekt	Aussagesicherheit signifikanter Effekte/ Erläuterung
Absolute Veränderung des BMI nach 24 Wochen	<u>adjustierte MWD<sup>3)</sup></u> 0,26 (0,04; 0,47); p=0,021; I <sup>2</sup> =66,9% Einzelstudien: VX12-809-103: 0,14 (-0,07; 0,34); p=0,191 VX12-809-104: 0,36 (0,17; 0,54); p=0,0002	stat. sign. Effekt mit unklarer klinischer Relevanz	gering/ <ul style="list-style-type: none"> <li>hohe qualitative Ergebnissicherheit aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials der 2 RCTs; vgl. NB Kapitel 2.5.2</li> <li>geringe quantitative Ergebnissicherheit (substanzielle Heterogenität zw. den Studien, I<sup>2</sup>=66,9%; nicht gleichgerichtete Effekte, eingeschränkte Präzision); vgl. NB Kapitel 2.6.3.3</li> </ul> Beleg für Effektmodifikation durch Region; vgl. NB Kapitel 2.6.3.3
Absolute Veränderung im EQ-5D-VAS nach 24 Wochen	<u>Hedges g<sup>3)</sup></u> 0,16 (0,01; 0,30); p=0,040; I <sup>2</sup> =0%	stat. sign., klinisch nicht relevanter Effekt <sup>4)</sup>	moderat <ul style="list-style-type: none"> <li>hohe qualitative Ergebnissicherheit aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials der 2 RCTs; vgl. NB Kapitel 2.5.2</li> <li>moderate quantitative Ergebnissicherheit (eingeschränkte Präzision)</li> </ul>
<b>Lebensqualität</b>			
CFQ-R – Fragebogenversion für Kinder und Version für Jugendliche/ Erwachsene	<u>Hedges g<sup>3)</sup></u> Atmungssystem 2,15 (-0,08; 4,38); p=0,058; I <sup>2</sup> =0%  körperliches Wohlbefinden 0,14 (-0,04; 0,32); p=0,120; I <sup>2</sup> =29,6%  Vitalität 0,11 (-0,04; 0,26); p=0,155; I <sup>2</sup> =0%  Gefühlslage 0,17 (-0,03; 0,37); p=0,089; I <sup>2</sup> =43,0%  Körperbild 0,05 (-0,11; 0,21); p=0,532; I <sup>2</sup> =15,1%	n.s.  n.s.  n.s.  n.s.  n.s.	-  -  -  -



Endpunkt	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC Meta-Analyse <sup>1)</sup> Effektschätzer (95%-KI); p-Wert	Effekt	Aussagesicherheit signifikanter Effekte/ Erläuterung
	<p>Essstörungen 0,09 (-0,06; 0,24); p=0,225; I<sup>2</sup>=0%</p> <p>Therapiebelastung 0,03 (-0,11; 0,18); p=0,649; I<sup>2</sup>=0%</p> <p>subjekt. Gesundheitseinschätzung 0,14 (-0,02; 0,29); p=0,081; I<sup>2</sup>=0%</p> <p>soziale Einschränkungen 0,04 (-0,10; 0,18); p=0,587; I<sup>2</sup>=0%</p> <p>Gewichtsprobleme 0,081 (-0,12; 0,28); p=0,416; I<sup>2</sup>=38,9%</p> <p>gastrointestinale Symptome -0,09 (-0,23; 0,06); p=0,252; I<sup>2</sup>=0%</p> <p>Rollenfunktion 0,17 (0,01; 0,32); p=0,034; I<sup>2</sup>=0%</p>	<p>n.s.</p> <p>n.s.</p> <p>n.s.</p> <p>n.s.</p> <p>n.s.</p> <p>n.s.</p> <p>stat. sign., klinisch nicht rele- vanter Effekt<sup>4)</sup></p>	<p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>-</p> <p>moderat/  <ul style="list-style-type: none"> <li>hohe qualitative Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotential der 2 RCTs; vgl. NB Kapitel 2.5.2)</li> <li>moderate quantitative Ergebnissicherheit (eingeschränkte Präzision)</li> </ul> </p>
CFQ-R – Fragebogen- version für Eltern bzw. Betreuer	<p><u>Hedges g<sup>3)</sup></u> körperliches Wohlbefinden 0,11 (-0,39; 0,60); p=0,678; I<sup>2</sup>=0%</p> <p>Vitalität -0,12 (-0,62; 0,38); p= 0,644; I<sup>2</sup>=0%</p>	<p>n.s.</p> <p>n.s.</p>	<p>-</p> <p>-</p>

Endpunkt	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC Meta-Analyse <sup>1)</sup> Effektschätzer (95%-KI); p-Wert	Effekt	Aussagesicherheit signifikanter Effekte/ Erläuterung
	Gefühlslage -0,14 (-0,64; 0,35); p=0,571; I <sup>2</sup> =0%	n.s.	-
	Schulaktivitäten, -0,12 (-0,65; 0,41); p=0,656; I <sup>2</sup> =12,1%	n.s.	-
	Körperbild, -0,01 (-0,69; 0,66); p=0,967; I <sup>2</sup> =46%	n.s.	-
	Essstörungen 0,06 (-0,44; 0,56); p=0,822; I <sup>2</sup> =0%	n.s.	-
	subjektive Gesundheitseinschätzung 0,02 (-0,47; 0,52); p=0,924; I <sup>2</sup> =0%	n.s.	-
	respiratorische Symptome 0,20 (-0,30; 0,70); p=0,441; I <sup>2</sup> =0%	n.s.	-
	gastrointestinale Symptome -0,48 (-0,98; 0,03); p=0,063; I <sup>2</sup> =0%	n.s.	-
	Therapiebelastung 0,67 (0,16; 1,18); p=0,010; I <sup>2</sup> =0%	stat. sign., klinisch nicht relevanter Effekt <sup>4)</sup>	moderat <ul style="list-style-type: none"> <li>hohe qualitative Ergebnissicherheit (niedriges Verzerrungspotential der 2 RCTs; vgl. NB Kapitel 2.5.2)</li> <li>mäßige quantitative Ergebnissicherheit (geringe Fallzahl, eingeschränkte Präzision)</li> </ul>
	Gewichtsprobleme 0,22 (-0,89; 1,32); p=0,701; I <sup>2</sup> =78,8% Einzelstudien: VX12-809-103: -0,34 (-1,07; 0,38); p=0,3415 VX12-809-104: 0,79 (0,01; 1,57); p=0,0470	n.s.	-

Endpunkt	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC Meta-Analyse <sup>1)</sup> Effektschätzer (95%-KI); p-Wert	Effekt	Aussagesicherheit signifikanter Effekte/ Erläuterung
<b>Sicherheit</b>			
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	<u>Relatives Risiko:</u> 2,69 (0,77; 9,40); p=0,121; I <sup>2</sup> =40,1%	n.s.	-
UE des Grades ≥ 3	<u>Relatives Risiko:</u> 0,76 (0,53; 1,09); I <sup>2</sup> =0%	n.s.	-
SUE	<u>Relatives Risiko:</u> 0,61 (0,46; 0,80); p<0,001; I <sup>2</sup> =0%	stat. sign., klinisch relevanter Effekt	hoch/ <ul style="list-style-type: none"> <li>hohe qualitative Ergebnissicherheit aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials der 2 RCTs; vgl. NB Kapitel 2.5.2</li> <li>hohe quantitative Ergebnissicherheit (geringer Heterogenität, gleichgerichtete Effekte, hohe Präzision des gepoolten Effektes; vgl. NB Kapitel 2.6.5)</li> </ul>

<sup>1)</sup> Meta-Analyse der Studien VX12-809-103 (Lumacaftor/Ivacaftor + BSC: N=182; Placebo + BSC: N=184) und VX12-809-104 (Lumacaftor/Ivacaftor+ BSC: N=187; Placebo + BSC: N=187) mittels *random effects model*

<sup>2)</sup> Cox Regression, für Alter (< 18 versus ≥ 18 Jahre), Geschlecht und Screening-FEV<sub>1</sub>% (< 70 versus ≥ 70) adjustiert

<sup>3)</sup> MMRM-Analyse (Behandlung, Studienzeitpunkt, Behandlung x Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; für Alter (< 18 versus ≥ 18 Jahre), Geschlecht, Screening-FEV<sub>1</sub>% (< 70 versus ≥ 70) und Baseline-Wert adjustiert)

<sup>4)</sup> Effekt unterhalb der Relevanzschwelle (untere Grenze des Konfidenzintervalls nicht oberhalb von der Irrelevanzschwelle von 0,2)

Abkürzungen: n.s. nicht statistisch signifikant; MMRM: mixed model repeated measures; MWD: Mittelwertdifferenz; NB: Nutzenbewertung; (S)UE: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

## Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Lumacaftor/Ivacaftor. [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 12.05.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1266/Nutzenbewertung\\_Lumacaftor\\_Ivacaftor-G-BA.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1266/Nutzenbewertung_Lumacaftor_Ivacaftor-G-BA.pdf).