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 gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.06.2020 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 Ivacaftor im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) in einem Alter ab 6 Monaten bis < 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen vorliegt.

Aus der Festlegung des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ivacaftor

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt		
1	Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren	BSC
2	Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren	BSC
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Übertragung der Ergebnisse der Studie VX11-770-110 von Erwachsenen auf Patientinnen und Patienten < 18 Jahren nicht möglich

Der pU gibt an, ausschließlich die RCT VX11-770-110 für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Den Zusatznutzen von Ivacaftor leitet er unter Berücksichtigung der Ergebnisse der erwachsenen Patientinnen und Patienten ab, ohne dabei nach den Fragestellungen der vorliegenden Bewertung zu unterscheiden. Dabei geht er von einer Übertragbarkeit der

Ergebnisse von der Teilpopulation der Erwachsenen (≥ 18 Jahre) auf Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten bis < 18 Jahren aus.

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von Erwachsenen auf die für die vorliegende Bewertung relevante Population von Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren (Fragestellung 1) zu übertragen ist aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Daten nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung des pU hierfür nicht geeignet, weder für die Übertragung auf Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren (Fragestellung 1) noch auf Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren (Fragestellung 2). Ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie lässt sich aus den Daten der Teilpopulation der Erwachsenen aus der Studie VX11-770-110 für keine der beiden Populationen übertragen. Dies wird nachfolgend begründet.

Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine progrediente Erkrankung. Daher erscheint die Übertragbarkeit von Ergebnissen umso fraglicher, je größer der Altersunterschied zwischen der zu untersuchenden Population und der Population von der übertragen werden soll ist.

Beim Vergleich der Ergebnisse aus der RCT VX11-770-110 für Erwachsene und Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren zeigen sich – wie bei einer progredienten Erkrankung zu erwarten – Unterschiede in den klinischen Charakteristika der Populationen. So haben etwas mehr als die Hälfte der Erwachsenen ein forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV_1) von < 70 %, während das keinen der 6- bis < 18-Jährigen betrifft. Außerdem sind deutlich mehr der Erwachsenen von *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion betroffen (ca. 64 %) als bei den ab 6- bis < 18-Jährigen (ca. 11 %). Bei den Ergebnissen zu Endpunkten zeigen sich zudem nicht gleichgerichtete Ergebnisse in der Domäne Atmungssystem des Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R). Während sich bei Erwachsenen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ivacaftor + BSC zeigt, zeigt sich für Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied (zudem mit gegenläufigem Effektschätzer). Der ergänzend dargestellte Endpunkt FEV_1 , zeigt gegenläufige Effekte in beiden Populationen. Außerdem zeigen sich bei einer qualitativen Betrachtung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen Erwachsenen und Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren nicht gleichgerichtete Ergebnisse bei einzelnen Domänen.

Insgesamt ist auf Basis der vorgelegten Daten und aufgrund des progredienten Verlaufs der zystischen Fibrose sowie des hohen Altersunterschieds zwischen den Teilpopulationen der RCT VX11-770-110 davon auszugehen, dass sich die Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren in einem weniger fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden als die Erwachsenen, die im Mittel ca. 40 Jahre alt waren. Aus diesem Grund ist es nicht sinnvoll, Ergebnisse der Erwachsenen auf Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren zu übertragen. Zudem ist es daher auch nicht sinnvoll, die Ergebnisse der Erwachsenen auf noch jüngere Kinder, nämlich von 6 Monaten bis < 6 Jahren, zu übertragen. Die oben beschriebenen Daten sprechen gegen die Übertragbarkeit der Effekte von den Erwachsenen aus der Studie

VX11-770-110 auf Kinder ab 6 Monaten bis < 6 Jahren sowie auf Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahre.

Darüber hinaus legt der pU für Kinder von 6 Monaten bis < 6 Jahren keine Daten aus Studien mit BSC, der zweckmäßigen Vergleichstherapie, vor, sodass sich Behandlungseffekte von Ivacaftor gegenüber BSC nicht abschätzen lassen. Er thematisiert im Dossier nicht, warum er keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt hat.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten ab 6 Monate bis < 6 Jahre mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich zu BSC, der zweckmäßigen Vergleichstherapie, bei Patientinnen und Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, legt der pU keine relevanten Daten vor. Es gibt daher für diese Altersgruppe keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten ab 6 Jahre bis < 18 Jahre mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wird die RCT VX11-770-110 eingeschlossen, in der Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ≥ 6 Jahre mit zystischer Fibrose und einer R117H-Mutation in mindestens einem Allel im CFTR-Gen. Insgesamt wurden 70 Patientinnen und Patienten randomisiert. Für die Fragestellung 2 wird die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren betrachtet.

Die Behandlung mit Ivacaftor beziehungsweise Placebo erfolgte jeweils zusätzlich zur Basistherapie. Die Patientinnen und Patienten im Ivacaftor-Arm erhielten alle 12 Stunden 1 Tablette Ivacaftor 150 mg gemäß Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie war das (FEV₁, als % vom standardisierten Normalwert). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Alle Endpunkte wurden bis maximal 4 Wochen nach Behandlungsende erhoben.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Ivacaftor bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dabei wird BSC als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

In der Studie VX11-770-110 wurde empfohlen, dass Patientinnen und Patienten, die in den 4 Wochen vor Studienbeginn auf eine stabile Medikation der zystischen Fibrose eingestellt

waren, bis zum Studienende auf dieser Medikation verbleiben sollten. Eine Begleitmedikation für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose wie z. B. die Inhalation mit Dornase alfa, die Verwendung von Bronchodilatoren, Antibiotika, Vitaminpräparaten und die Anwendung physiotherapeutischer Maßnahmen war für Patientinnen und Patienten grundsätzlich möglich. Jedoch bestanden in der Studie VX11-770-110 gravierende Einschränkungen für Begleittherapie mit inhalativer, hypertoner Kochsalzlösung. Diese war innerhalb von 4 Wochen vor der 1. Einnahme der Studienmedikation bis kurz vor Studienende nicht erlaubt bzw. musste vor Studienbeginn zur Aufnahme in die Studie abgesetzt werden. Kurz vor Studienende gab es eine Protokolländerung, welche die Einnahme von inhalativer, hypertoner Kochsalzlösung ermöglichte (Studienbeginn: 03.07.2012; Protokolländerung vom 11.06.2013; Studienende am 25.10.2013). Für die bereits vor Protokolländerung eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist daher davon auszugehen, dass es für sie nicht möglich war, mit hypertoner Kochsalzlösung zu inhalieren. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation (6 Jahre bis < 18 Jahre) ab dem Zeitpunkt der Protokolländerung eingeschlossen wurden, die noch von dieser Erweiterung der Begleitmedikation hätten profitieren können.

Angaben dazu, welche Medikationen die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation im Alter von 6 bis < 18 Jahren in den 4 Wochen vor Studienbeginn und im Studienverlauf tatsächlich erhalten haben, legt der pU in Modul 4 G zwar nach Art der Therapie für die Gruppen Antibiotika, inhalative Medikation und Physiotherapie vor. Aufgeschlüsselte Angaben nach Wirkstoffen und solchen zu Pankreasenzymen sowie Vitaminpräparaten sind allerdings ausschließlich für die gesamte Studienpopulation verfügbar. Aus den vorliegenden Angaben geht hervor, dass in der relevanten Teilpopulation der Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren zu Studienbeginn besonders häufig eine Behandlung mit inhalativer Medikation und Physiotherapie bestand. Den vorliegenden Daten ist nicht zu entnehmen, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung im Studienverlauf, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz, angepasst wurde.

Zusammenfassend stellt die in der Studie VX11-770-110 eingesetzte Begleitbehandlung keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC dar. Diese Einschätzung ergibt sich insbesondere aufgrund des Ausschlusses von inhalativer Kochsalzlösung, einer Standardtherapie bei zystischer Fibrose, bis kurz vor Studienende. Die genannten Unsicherheiten führen jedoch nicht zum Ausschluss der Studie. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse der Studie Aussagen zum Zusatznutzen von 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 Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie VX11-770-110 als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller eingeschlossenen Endpunkte wird – in Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU – als niedrig eingestuft.

Wie oben beschrieben wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht davon ausgegangen, dass die in der Studie VX11-770-110 eingesetzte Begleitbehandlung eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne von BSC darstellt. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse ist für die vorliegende Fragestellung daher reduziert. Auf Basis der Studie VX11-70-110 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 + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Es traten keine pulmonalen Exazerbationen, und dementsprechend auch keine Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, im Studienverlauf auf. Es ergibt sich daraus für diese beiden Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik gemessen über den CFQ-R, Domänen Atmungssystem und gastrointestinale

Symptome

Für die Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome des CFQ-R zur Symptomatik zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild,

Essstörungen und Therapiebelastung – erhoben mit dem CFQ-R

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung des CFQ-R zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren

Schaden von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit 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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte. Damit gibt es für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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

Tabelle 3: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt			
1	Patientinnen und Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren	BSC	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren	BSC	Zusatznutzen nicht belegt ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In die Studie VX11-770-110 wurden nur 2 Patientinnen und Patienten der Altersgruppe 12–17 Jahre eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patientinnen und Patienten in dieser Altersgruppe übertragen werden können. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss			

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