

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 28.08.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen vorliegt.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	BSC
a: Dargestellt ist 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.

Studienpool

In die Nutzenbewertung wird die RCT VX11-770-110 eingeschlossen, in der Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab ≥ 6 Jahre mit zystischer Fibrose und einer R117H-Mutation in mindestens einem Allel im CFTR-Gen. Insgesamt wurden 70 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis von 1:1 beiden Studienarmen randomisiert zugeteilt. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre relevant (50 Patientinnen und Patienten).

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 forcierte expiratorische Volumen in 1 Sekunde (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.

Gemäß Studienprotokoll 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. Gravierende Einschränkungen für bestimmte Begleittherapien bestanden dabei für die inhalative, hypertone 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). Ab dem Zeitpunkt der Protokolländerung wurden jedoch nur 4 Patientinnen und Patienten (8,0 %) der relevanten Teilpopulation (≥ 18 Jahre) eingeschlossen, die noch von dieser Erweiterung der Begleitmedikation hätten profitieren können. Gemäß den Angaben im Studienprotokoll lagen keine weiteren Einschränkungen vor. Eine Begleitmedikation für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose z. B. die Inhalation mit Dornase alfa, die Verwendung von Bronchodilatoren, Antibiotika, Vitaminpräparaten und die Anwendung physiotherapeutischer Maßnahmen war mit Ausnahme der hypertonen Kochsalzlösung für Patientinnen und Patienten somit nicht ausgeschlossen.

Angaben dazu, welche Medikationen die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation (71,4 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation) in den 4 Wochen vor Studienbeginn als auch im Studienverlauf tatsächlich erhalten haben, legt der pU in Modul 4 A nicht vor. Es liegen lediglich Angaben für die gesamte Studienpopulation vor. Für diese Population zeigt sich, dass die Patientinnen und Patienten als Begleitmedikation die regelhaft verwendeten Medikamente für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhalten haben. Der Anteil der Patientinnen und Patienten unter der jeweiligen Begleitmedikation blieb in der Gesamtpopulation vor und nach der 1. Einnahme der Studienmedikation weitgehend unverändert. Nur einzelne Patientinnen und Patienten begannen eine Begleitmedikation nach der 1. Einnahme der Studienmedikation. Eine deutliche Zunahme in der Begleitmedikation nach der 1. Einnahme der Studienmedikation zeigt sich zum Beispiel für die Antibiotika (u. a. Ciprofloxacin und Tobramycin) und die Schmerzmittel (Ibuprofen und Paracetamol). Es fehlen jedoch Angaben, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz im Studienverlauf, 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 bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 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 der Endpunkte Gesamtmortalität, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen, Symptomatik gemessen anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised (CFQ-R), gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des CFQ-R, Abbruch wegen UEs und Schmerzen im Oropharynx (bevorzugter Begriff, PT) wird als niedrig eingestuft. Bei der Erfassung der schwerwiegenden UEs (SUEs) wurden die Ereignisse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose miterhoben. Relevant für die Nutzenbewertung sind allerdings SUEs, ohne Ereignisse die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. Daher wird das Verzerrungspotenzial für SUEs als hoch 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

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik gemessen über CFQ-R

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

- Domäne Atmungssystem

In der Domäne Atmungssystem zeigt sich bezüglich der Veränderung seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber 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. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

- Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme

In den Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese beiden Domänen jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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 Rollenfunktion, Körperbild und Therapiebelastung

In den Domänen Rollenfunktion, Körperbild und Therapiebelastung zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Domänen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Domänen körperliches Wohlbefinden und Essstörungen

In den Domänen körperliches Wohlbefinden und Essstörungen zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber BSC. Das jeweilige

95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden und Essstörungen des CFQ-R kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Domänen Gefühlslage, Vitalität und soziale Einschränkungen

In den Domänen Gefühlslage Vitalität und soziale Einschränkungen zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt für die Domänen Gefühlslage und Vitalität dabei jeweils vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von $0,2$. Für die Domäne soziale Einschränkungen liegt das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Für alle 3 Domänen liegen jedoch Effektmodifikationen durch das Merkmal Infektionsstatus *Pseudomonas aeruginosa* (Domäne Gefühlslage) oder durch das Merkmal Geschlecht (Domäne Vitalität und soziale Einschränkungen) vor.

Für die Domäne Gefühlslage ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit positivem Infektionsstatus *Pseudomonas aeruginosa* ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC. Für Patientinnen und Patienten mit negativem Infektionsstaus zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen.

Für die Domänen Vitalität und soziale Einschränkungen ergibt sich für Frauen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC. Für Männer zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen.

- Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung

In der Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC. Für Männer zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen.

Nebenwirkungen

SUEs

Bei der Erfassung der SUEs wurden die Ereignisse der pulmonalen Exazerbation miterfasst. Relevant für die Nutzenbewertung sind allerdings SUEs ohne Ereignisse die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. Ohne Erfassung dieser Ereignisse ergibt sich 1 Patientin oder Patient mit SUEs im Ivacaftor-Arm und keine Patientin oder Patient mit SUEs im Vergleichsarm. Weder mit noch ohne Erfassung der Exazerbationsereignisse zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SUEs 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

Im Studienverlauf traten keine Abbrüche wegen UEs auf. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

- Schmerzen im Oropharynx (PT, UE)

Für den Endpunkt Schmerzen im Oropharynx zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ivacaftor + BSC. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von 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 des Wirkstoffs Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Auf der Seite der positiven Effekte zeigen sich Anhaltspunkte für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Endpunktkategorie Morbidität (Domäne Atmungssystem des CFQ-R) sowie in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität für Frauen (Domänen Vitalität, soziale Einschränkung, subjektive Gesundheitseinschätzung) und für Patientinnen und Patienten mit positivem *Pseudomonas aeruginosa*-Infektionsstatus (Domäne Gefühlslage). Dagegen steht auf der Seite der negativen Effekte ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden nicht quantifizierbaren Ausmaßes auf Basis eines spezifischen UEs (Schmerzen im Oropharynx).

Die positiven Effekte überwiegen die negativen Effekte. Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

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

Tabelle 3: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	BSC	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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