

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind.

Tabelle 2 zeigt die zu bewertende Indikation und die vom G-BA hierzu festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie]), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CF: Cystic Fibrosis (zystische Fibrose); CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt bestmögliche symptomatische Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Therapeutische Maßnahmen, die der G-BA unter der bestmöglichen symptomatischen Therapie konkretisiert, erwähnt der pU jedoch nicht.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Dabei wird in den Studien die Umsetzung der bestmöglichen symptomatischen Therapie (entsprechend der Festlegung des G-BA) überprüft.

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.

Ergebnisse

In die Nutzenbewertung wird die randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studie VX14-809-109 eingeschlossen. In diese Studie wurden Kinder im Alter zwischen 6 und (einschließlich) 11 Jahren mit einer CF untersucht, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Insgesamt wurden in die Studie 206 Kinder in einem Verhältnis 1:1 randomisiert eingeschlossen, davon 104 in den Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und 102 in den Placeboarm. Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Körpergewicht (< 25 kg versus ≥ 25 kg) und dem Anteil des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde am standardisierten Normalwert in Prozent ($FEV_1\%$) ($< 90\%$ versus $\geq 90\%$). Die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor beziehungsweise Placebo erfolgte jeweils zusätzlich zur Basistherapie. Die Dosierung von Lumacaftor/Ivacaftor in der Studie erfolgte ohne relevante Abweichungen von der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie war Lung Clearance Index ($LCI_{2,5}$). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Alle Endpunkte mit Ausnahme der Endpunkte zu pulmonalen Exazerbationen wurden maximal 4 Wochen nach der Studienmedikation erhoben. Die Beobachtung der pulmonalen Exazerbationen erfolgte maximal bis zur Woche 24.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, bestmögliche symptomatische Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der G-BA konkretisiert, dass unter dieser Therapie insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (im Sinne der Heilmittel-Richtlinie), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen, zu verstehen sind.

In der Studie VX14-809-109 wurden die Kinder zu einer Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor beziehungsweise Placebo, jeweils zusätzlich zu der Basistherapie, randomisiert. Gemäß den Studienvorgaben zum Einsatz der Begleitmedikation wurde in der Studie empfohlen, die Basismedikation, auf die die Kinder bereits 4 Wochen vor Randomisierung eingestellt waren, stabil zu halten.

Die verfügbaren Informationen deuten insgesamt darauf hin, dass die Kinder zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine umfassende medikamentöse symptomatische Therapie erhielten (unter anderem Dornase alfa, Natriumchlorid, Pankreatin und Salbutamol sowie Antibiotika, Nahrungsergänzungsmittel / Vitaminpräparate und Kortikosteroide). Im Laufe der Studie haben einige Anpassungen der medikamentösen Therapie, insbesondere in der Antibiotikabehandlung, in der Studie stattgefunden. Es fehlen jedoch genauere Angaben zur Intensivierung der Therapie, wie beispielsweise Erhöhung der Dosierung oder Frequenz der

Anwendung. Auf Basis vorgelegter Studienunterlagen lässt sich zudem nicht prüfen, ob die Physiotherapie, die ebenfalls vom Konzept der symptomatischen Therapie umfasst ist, durchgeführt wurde. Angaben zu diätetischen Maßnahmen finden sich im Dossier des pU ebenfalls nicht.

Zusammenfassend ist unsicher, ob die in der Studie VX14-809-109 eingesetzte Begleitbehandlung eine ausreichende bestmögliche symptomatische Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Diese beschriebenen Unsicherheiten führen jedoch nicht zum Ausschluss der Studie. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse der Studie Aussagen zum Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sind. Dennoch fließen diese Unklarheiten in die Beurteilung der Aussagekraft der Ergebnisse mit ein.

Verzerrungspotenzial und zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte Gesamtmortalität, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, Symptomatik (ergänzend dargestellt über Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised [CFQ-R] – Eltern / Betreuer-Version), gesundheitsbezogene Lebensqualität (ergänzend dargestellt über CFQ-R – Eltern / Betreuer-Version) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte Symptomatik (CFQ-R – Patientenversion) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R – Patientenversion) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) wird das Verzerrungspotenzial nicht bewertet: Bei der Erfassung der SUEs wurden in der Studie pulmonale Exazerbationsereignisse miterhoben. Die genaue Anzahl der SUEs ohne diese Ereignisse ist nicht bekannt.

Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist insgesamt reduziert. Wie oben dargestellt, bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung ungeklärt, ob einige Maßnahmen aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in der Studie umgesetzt wurden. Auf Basis der Studie VX14-809-109 können für alle dargestellten Endpunkte daher maximal Anhaltspunkte, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Während der Studie ist kein Kind verstorben. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen

Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Symptomatik gemessen über CFQ-R

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der einzelnen Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome des CFQ-R (Patientenversion) unmittelbar bei den Kindern erhoben. Zusätzlich wurde in der Studie der CFQ-R (Eltern / Betreuer-Version) verwendet, der die Einschätzung der Eltern beziehungsweise Betreuer zur Symptomatik über die Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme erfragt. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird primär die Patientenversion des Fragebogens herangezogen. Die Version für Eltern / Betreuer wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

In der Domäne Atmungssystem des CFQ-R (Patientenversion) zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelte Differenz gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Domäne gastrointestinale Symptome des CFQ-R (Patientenversion) zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor. Das Konfidenzintervall für Hedges' g liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.

Insgesamt ergibt sich für die Symptomdomänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome des CFQ-R (Patientenversion) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dieses Ergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen des CFQ-R (Eltern / Betreuer-Version).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der einzelnen Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und soziale Einschränkungen des krankheitsspezifischen Instruments CFQ-R (Patientenversion) unmittelbar bei den Kindern erhoben. Zusätzlich wurde in der Studie der CFQ-R (Eltern / Betreuer-Version) verwendet, die die Einschätzung der Eltern beziehungsweise Betreuer zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität über die Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Schulaktivitäten, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung erfragt. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird

primär die Patientenversion des Fragebogens herangezogen. Die Version für Eltern / Betreuer wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

In einzelnen Domänen des CFQ-R (Patientenversion) zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelte Differenz gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R (Patientenversion) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dieses Ergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen des CFQ-R (Eltern / Betreuer-Version).

Nebenwirkungen

- SUEs

Bei der Erfassung der SUEs wurden die Ereignisse der pulmonalen Exazerbation im relevanten Umfang miterhoben. Um den Einfluss der Miterfassung der Exazerbationsereignisse auf das Ergebnis für den Endpunkt SUEs (ohne Exazerbationsereignisse) zu überprüfen, werden eigene Berechnungen durchgeführt. Auf Basis der Informationen im Studienbericht ergeben sich 5 bis 7 Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 SUE im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und 6 bis 9 Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 SUE im Vergleichsarm. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 SUE unterscheidet sich für verschiedene auf diesen Zahlen beruhenden Szenarien nicht statistisch signifikant voneinander.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie, 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 Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie.

Zusammenfassend gibt es für die Kinder mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der bestmöglichen symptomatischen Therapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Lumacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie]), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CF: Cystic Fibrosis (zystische Fibrose); 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