

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 16.12.2019 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 6 bis < 12 Monate mit einem Körpergewicht ab 5 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ivacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Monaten bis < 12 Monate mit einem Körpergewicht ab 5 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G551S, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	BSC ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

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.

Ergebnisse

Der pU identifiziert keine relevante RCT für den Vergleich von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aus diesem Grund legt er Ergebnisse aus der 1-armigen Studie VX15-770-124 vor, in die Kinder von 6 bis < 12 Monaten mit zystischer Fibrose und einer der folgenden CFTR Gating-Mutationen auf mindestens 1 Allel eingeschlossen werden sollten: G551D, G551S, G1244E, G1349D, G178R,

S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Die Studie bestand aus 2 Teilen (Part A und B), wobei der Part B 24 Wochen dauerte. Dieser wurde vom pU für die Nutzenbewertung betrachtet. Nach Daten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sucht der pU nicht. Da es sich bei der Studie VX15-770-124 lediglich um eine 1-armige Studie handelt, bezieht der pU sich außerdem auf 3 RCT zu älteren Patientinnen und Patienten (ab 6 Jahre). Aus Sicht des pU könnten diese Daten auf Kinder von 6 bis < 12 Monate übertragen werden und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Er begründet dies mit einer aus seiner Sicht ausreichenden Vergleichbarkeit von Wirkmechanismus der Intervention, Erscheinungsbild der Erkrankung sowie Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor für Kinder von 6 bis < 12 Monaten und Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren. Die Evidenz zu Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren könne daher für die Ableitung eines Zusatznutzens bei Kindern von 6 bis < 12 Monaten herangezogen werden. Die Studien VX12-770-111, VX08-770-102 und VX08-770-103 zu Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren sind Gegenstand der vorhergehenden Dossierbewertungen zu den Aufträgen A19-65 und A19-66.

Übertragung des Zusatznutzens nicht möglich

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf die für die Nutzenbewertung relevante Population zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Daten bei Kindern von 6 bis < 12 Monaten nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung des pU hierfür nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern von 6 bis < 12 Monaten lässt sich aus den vom pU vorgelegten Daten, aus den folgenden Gründen nicht ableiten:

Studien VX12-770-111, VX08-770-102 und VX08-770-103

Bei der Studie VX12-770-111 handelt sich um eine randomisierte Cross-over-Studie mit einer Behandlungsdauer von 8 Wochen. Es wurden Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 6 Jahren mit den folgenden Gating-Mutationen eingeschlossen: G551S, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N, S549R oder G970R. Die Behandlungsdauer von 8 Wochen ist für eine Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zystische Fibrose zu kurz.

Bei den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 handelt es sich jeweils um randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Behandlungsdauer von 48 Wochen. In diese Studien wurden Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren (Studie VX08-770-102) bzw. von 6 bis 11 Jahren (Studie VX08-770-103) mit der Gating-Mutation G551D eingeschlossen. Die Übertragbarkeit der Daten aus diesen beiden Studien auf Kinder von 6 bis < 12 Monaten ist aus folgenden Gründen nicht angemessen:

- Unterschiedliche Effekte von Ivacaftor gegenüber BSC in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium
 - 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. Aufgrund der vorgelegten Daten zu den beiden Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 zeigen sich Unterschiede in demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Populationen. Es zeigen sich zudem unterschiedliche Effekte von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in patientenrelevanten Endpunkten. Auf Basis der vorgelegten Daten ist davon auszugehen, dass, aufgrund des progredienten Verlaufs der zystischen Fibrose und des hohen Altersunterschieds zwischen den Studienpopulationen, sich die Kinder aus Studie VX08-770-103 in einem weniger fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden als die Patientinnen und Patienten in Studie VX08-770-102. Aus diesem Grund ist es nicht sinnvoll, Ergebnisse der Studienpopulation aus Studie VX08-770-102 auf deutlich jüngere Kinder zu übertragen. Dies spricht gegen die Übertragbarkeit der Effekte aus der Studie VX08-770-102 (Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre) auf Kinder von 6 bis < 12 Monaten. Dies entspricht grundsätzlich der Einschätzung in der Dossierbewertung A19-69. Die hier betrachtete Patientenpopulation der Kinder von 6 bis < 12 Monaten ist allerdings noch jünger als die Patientenpopulation in der Dossierbewertung A19-69 mit Kindern von 12 bis < 24 Monaten. Damit besteht in der vorliegenden Nutzenbewertung ein noch größerer Altersunterschied gegenüber der Patientenpopulation der Kinder ab 6 Jahren, die der pU für eine Übertragbarkeit des Zusatznutzens heranzieht.

- Mangelnde Daten zur Einschätzung der Vergleichbarkeit der Endpunkte der Studie VX15-770-124 mit der Studie VX08-770-103

Für folgende wichtige Größen konnte die Vergleichbarkeit mangels Daten nicht eingeschätzt werden:

- Für einen zentralen patientenrelevanten Endpunkt im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose, die pulmonale Exazerbation, wurden in den vom pU herangezogenen Studien unterschiedliche Operationalisierungen zugrunde gelegt. Zu diesem Endpunkt liegt für die Studien VX15-770-124 und VX08-770-103 keine Aufarbeitung der Daten nach vergleichbaren Operationalisierungen vor. Eine Übertragung der Ergebnisse aus der Studie VX08-770-103 auf Kinder von 6 bis < 12 Monaten, ist daher nicht angemessen.
- Zu Parametern der Lungenfunktion liegen für die unterschiedlichen Altersgruppen keine Daten für eine Gegenüberstellung vor. Das forcierte expiratorische Volumen in 1 Sekunde (FEV₁) wurde in der Studie zu Kindern von 6 bis < 12 Monaten nicht erhoben und der Lung Clearance Index (LCI) in beiden Studien für einen zu geringen Anteil an Kindern.

Unabhängig davon, ob die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie VX08-770-103 auf Kinder von 6 bis < 12 Monaten möglich ist, liegen in der Studie VX08-770-103 auf Basis der für die Bewertung zum Auftrag A19-65 betrachteten Endpunkte weder Effekte zum Vorteil noch zum Nachteil von Ivacaftor + BSC gegenüber BSC vor.

- Fehlende Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC

Der pU legt für Kinder ab 6 bis < 12 Monaten keine Daten aus Studien mit BSC, der zweckmäßigen Vergleichstherapie, vor, sodass sich Behandlungseffekte von Ivacaftor gegenüber BSC nicht abschätzen lassen.

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:

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 6 bis < 12 Monate mit einem Körpergewicht ab 5 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.