

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 11.02.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) im Alter zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance (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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	BSC ^b
<p>a: Dargestellt ist 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 (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätischer Maßnahmen) gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CF: zystische Fibrose; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Therapeutische Maßnahmen, die der G-BA unter der BSC konkretisiert, erwähnt der pU bei seiner Benennung nicht.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Die Umsetzung der BSC (entsprechend der Festlegung des G-BA) wird in den Studien 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.

Ergebnisse

Der pU identifiziert keine RCTs mit verfügbaren Ergebnissen in der zu bewertenden Population (Kinder im Alter zwischen 2 und 5 Jahren). Aus diesem Grund legt der pU die 1-armige Studie VX15-809-115 vor, in der die Kinder mit der zu bewertenden Erkrankung mit Lumacaftor/Ivacaftor (zusätzlich zu deren Basistherapie) über 24 Wochen behandelt wurden.

Aus den Ergebnissen der Studie VX15-809-115 leitet der pU einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Er begründet dies mit der Übertragbarkeit des vom G-BA festgestellten Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren bzw. Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren aufgrund der gleichen genetischen Grunderkrankung und Vorteile des frühestmöglichen kausalen Behandlungsbeginns. Hierfür stellt der pU die Ergebnisse aus der 1-armigen Studie als Anteile der Patientinnen und Patienten mit Ereignis bzw. als Anzahl der Ereignisse pro Patientenjahre (Endpunkte mit binären Daten) dar oder als Vorher-nachher-Vergleich (Endpunkte mit kontinuierlichen Daten).

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf die zu bewertende Population zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung des pU nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren lässt sich aus den vom pU vorgelegten Daten aus folgenden Gründen nicht ableiten:

- Die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis von 1-armigen Studien wäre nur im Falle von sehr großen (dramatischen) Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Hierfür wären allerdings Daten aus Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Diese legt der pU nicht vor. Auch zeigen sich in der 1-armigen Studie VX15-809-115 keine derart dramatischen Ergebnisse, welche die Ableitung eines Zusatznutzens ohne Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie rechtfertigen könnten.
- Unabhängig davon, ob die vom pU formulierten Voraussetzungen für eine Übertragung von Studienergebnissen ausreichend und auch erfüllt sind, ist zu beachten, dass es sich bei der CF um eine progrediente Erkrankung handelt. Die Übertragbarkeit erscheint umso fraglicher, je größer der Altersunterschied zwischen der zu untersuchenden Population und der Population, von der übertragen werden soll, ist. Damit erscheinen Daten zu Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren für eine Übertragung auf Kinder zwischen 2 und 5 Jahren noch weniger geeignet als solche von Kindern zwischen 6 und 11 Jahren.
- Die Übertragung des Zusatznutzens von Kindern zwischen 6 und 11 Jahren auf die Kinder zwischen 2 und 5 Jahren ist dabei auch nicht möglich. Die für die Bewertung des Zusatznutzens bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren herangezogene RCT VX14-809-109 zeigte in der Bewertung A18-08 durch das IQWiG weder positive noch negative Effekte von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in patientenrelevanten Endpunkten. Die Feststellung eines nicht quantifizierbaren

Zusatznutzens durch den G-BA basierte auf dem Endpunkt Lung Clearance Index (LCI)_{2,5}, den der G-BA selbst als nicht validen Surrogatendpunkt eingestuft hat. Abgesehen davon, dass für Kinder zwischen 2 und 5 Jahren keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt zur Vergleichstherapie vorliegen, sind die Ergebnisse zu Lumacaftor/Ivacaftor aus der 1-armigen Studie VX15-809-115 zu diesem Endpunkt nicht verwertbar, da ein sehr hoher Anteil der Kinder in der Auswertung nicht berücksichtigt wurde, nämlich 54 % der über 3-Jährigen, bei denen LCI_{2,5} im Rahmen einer Substudie gemessen wurde. Folglich können die Ergebnisse bei den Kindern zwischen 6 und 11 Jahren auch nicht den Ergebnissen aus der vorliegenden Studie VX15-809-115 gegenübergestellt werden.

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:

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 zwischen 2 und 5 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist 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 (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätischer Maßnahmen) gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CF: zystische Fibrose; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.