

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 mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) ab 6 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D 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 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen vorliegt	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 gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

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 RCTs mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool

In die Nutzenbewertung werden die RCTs VX08-770-102 und VX08-770-103 eingeschlossen, in denen jeweils Ivacaftor mit Placebo verglichen wurde. Das Design der Studien ist bis auf wenige Punkte vergleichbar. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren (Studie VX08-770-102) bzw. Kinder zwischen 6 und 11 Jahren (Studie VX08-770-103) und der Gating-Mutation G551D in mindestens einem Allel des CFTR-Gens. In Studie VX08-770-102 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem forcierten

expiratorischen Volumen in 1 Sekunde (FEV_1) von 40 % bis 90 % des standardisierten Normalwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße zum Zeitpunkt des Screenings eingeschlossen. Für Studie VX08-770-103 konnte das FEV_1 bei Studieneinschluss 40 % bis 105 % des standardisierten Normalwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße betragen.

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 à 150 mg gemäß Fachinformation. Die Behandlung war in der Studie ursprünglich für 24 Wochen geplant. Eine Erweiterung der randomisierten und verblindeten Behandlungsphase von 24 auf 48 Wochen erfolgte per Amendment zum Studienprotokoll. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Daten zu 48 Wochen berücksichtigt.

In Studie VX08-770-102 wurden insgesamt 167 Patientinnen und Patienten im Verhältnis von 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Das Körpergewicht lag für alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bei mindestens 25 kg, sodass Ivacaftor für die gesamte Studienpopulation zulassungskonform eingesetzt wurde.

In Studie VX08-770-103 wurden insgesamt 52 Kinder im Verhältnis von 1:1 den beiden Studienarmen randomisiert zugeteilt. Das Körpergewicht lag allerdings nicht für alle in die Studie eingeschlossenen Kinder bei mindestens 25 kg, sodass Ivacaftor nur für einen Teil der Studienpopulation zulassungskonform eingesetzt wurde. Die relevante Teilpopulation der Kinder mit Körpergewicht gemäß Zulassung macht insgesamt ca. 73 % der gesamten Studienpopulation aus. Abweichend vom pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung die relevante Teilpopulation der Studie VX08-770-103 herangezogen.

Primärer Endpunkt beider Studien war die absolute Veränderung des FEV_1 (als % des standardisierten Normalwerts) nach 24 Wochen. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Symptomatik, Gesundheitszustand (nur in Studie VX08-770-102 erhoben), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Metaanalytische Zusammenfassung der Studienergebnisse inhaltlich nicht sinnvoll

Beim Vergleich der Daten zu den Gesamtpopulationen der Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 zeigen sich Unterschiede in demografischen und klinischen Charakteristika (Alter, anthropometrische Maße, FEV_1) der eingeschlossenen Populationen, die sich als Konsequenz der unterschiedlichen Ein- / Ausschlusskriterien maßgeblich zum Alter der Studienpopulationen ergeben. Da der pU keine Daten zur Charakterisierung der relevanten Teilpopulation für Studie VX08-770-103 vorlegt, sondern ausschließlich Daten für die gesamte Studienpopulation, lässt sich die Vergleichbarkeit der für die Nutzenbewertung relevanten Populationen aus den beiden Studien nicht abschließend beurteilen.

Insgesamt ist auf Basis der vorgelegten Daten davon auszugehen, dass, aufgrund des progredienten Verlaufs der zystischen Fibrose und des hohen Altersunterschieds zwischen den Studienpopulationen, sich die Kinder aus der relevanten Teilpopulation aus Studie VX08-770-

103 in einem weniger fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befinden als die Patientinnen und Patienten in Studie VX08-770-102. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Daten erscheint vor diesem Hintergrund inhaltlich nicht sinnvoll. Zudem unterscheiden sich die Ergebnisse für die beiden Altersgruppen in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 voneinander.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Ivacaftor zur Behandlung von Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Gemäß Studienprotokoll wurde für beide Studien empfohlen, dass Patientinnen und Patienten von 6 Wochen vor der 1. Studienmedikation im für die Nutzenbewertung relevanten Studienteil bis zum Studienende auf einer stabilen Medikation der zystischen Fibrose verbleiben. Eine gravierende Einschränkung der Begleittherapie bestand dabei für die inhalative, hypertone Kochsalzlösung, die innerhalb 4 Wochen vor 1. Einnahme der Studienmedikation bis Studienende nicht erlaubt war. Einschränkungen für andere Begleittherapien gab es gemäß Studienprotokoll in beiden Studien nicht.

Aus dem Dossier des pU geht hervor, dass alle Patientinnen und Patienten in beiden Studien sowohl vor Studienbeginn als auch während der Studie Begleitmedikation zur symptomatischen Behandlung der zystischen Fibrose erhalten haben. Dabei liegen für Studie VX08-770-103 ausschließlich Angaben zur gesamten Studienpopulation vor.

Für die Gesamtpopulation beider Studien ist ersichtlich, dass eine Vielzahl an Medikamenten für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose gegeben wurde. Zudem ist aus den Angaben zur Begleitbehandlung vor und nach der 1. Einnahme der Studienmedikation ersichtlich, dass für einige Wirkstoffgruppen individuell Medikationen an- und abgesetzt wurden, darunter eine Vielzahl verschiedener Antibiotika und Schmerzmittel. Aus den vorliegenden Daten lässt sich für beide Studien nicht 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 den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 eingesetzte Begleitbehandlung keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC dar. Diese Einschätzung ergibt sich insbesondere aufgrund des per Studiendesign vorgesehenen Ausschlusses der Behandlung mit inhalativer Kochsalzlösung, einer Standardtherapie bei zystischer Fibrose. 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 Studien Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor im Vergleich zu zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sind. Die beschriebenen Unklarheiten fließen in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein.

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial und das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, Symptomatik (erhoben über Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised [CFQ-R]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über CFQ-R) wird für beide Studien als hoch eingestuft. Für Studie VX08-770-102 wird zudem das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesundheitszustand (über EQ-5D VAS), Abbruch wegen UE, Ausschlag und Schwindelgefühl als hoch eingestuft. Für die Studie VX08-770-103 wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abbruch wegen UE als niedrig eingestuft. Bei der Erfassung von SUE wurden in beiden Studien unter anderem pulmonale Exazerbationsereignisse unter dem PT „zystische Fibrose der Lunge“ miterhoben. Relevant für die Nutzenbewertung sind allerdings SUE ohne Ereignisse, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind. Die Daten zu SUEs sind daher nicht verwertbar.

Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse ist für die vorliegende Fragestellung sowohl für Aussagen zu Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren auf Basis von Studie VX08-770-102 als auch für Kinder zwischen 6 bis 11 Jahren auf Basis der Studie VX08-770-103 reduziert. Grund dafür ist, dass die Begleitbehandlung der Studien nicht vollständig die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC darstellt. Es liegt zu den beiden Altersgruppen jeweils nur 1 Studie vor. Unter Berücksichtigung, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC in den Studien jeweils nicht vollständig umgesetzt wurde, können für die Altersgruppen für alle dargestellten Endpunkte jeweils maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

In den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 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

In Studie VX08-770-102 zeigt sich für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber BSC auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen/Patientenjahre). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren.

Für Studie VX08-770-103 liegen keine Effektschätzungen auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen/Patientenjahre) vor. Auf Basis von Auswertungen zu Patientinnen und

Patienten mit mindestens 1 Ereignis zeigt sich für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt für Kinder zwischen 6 bis 11 Jahren kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen

In Studie VX08-770-102 zeigt sich für den Endpunkt Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen/Patientenjahre). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Studie VX08-770-103 liegen keine Effektschätzungen auf Basis der Ereignisraten (Anzahl von Ereignissen/Patientenjahre) vor. Auf Basis von Auswertungen zu Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis zeigt sich für den Endpunkt Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen 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 für Kinder zwischen 6 bis 11 Jahren, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik gemessen über CFQ-R

Endpunkte der Symptomatik wurden in Studie VX08-770-102 für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene mittels der Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme des krankheitsspezifischen patientenberichteten Instruments CFQ-R erhoben. Für Kinder im Alter von 12 und 13 Jahren in Studie VX08-770-102 und für Kinder von 6 bis 11 Jahren in Studie VX08-770103 wurden die Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome ebenfalls mit einer CFQ-R Patientenversion unmittelbar bei den Kindern erhoben. Die Domäne Gewichtsprobleme ist in den Fragebogenversionen für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren und Kindern im Alter von 12 und 13 Jahren nicht vorgesehen.

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre

▪ Domäne Atmungssystem

Für die Nutzenbewertung werden für Studie VX08-770-102 gemeinsame Analysen zu Kindern im Alter von 12 und 13 Jahren und Jugendlichen ab 14 Jahren und Erwachsenen herangezogen. Für diese Studie zeigt sich in der Domäne Atmungssystem 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 für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren.

- Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme

In den Domänen gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme zeigen sich für Studie VX08-770-102 jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese beiden Domänen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für die jeweils untersuchten Altersgruppen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Kinder von 6 bis 11 Jahren

- Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome

Für Studie VX08-770-103 zeigen sich in den Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese beiden Domänen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für Kinder zwischen 6 bis 11 Jahren, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand gemessen über EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand in Studie VX08-770-102 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

In Studie VX08-770-103 wurde der Endpunkt Gesundheitszustand nicht erhoben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in Studie VX08-770-102 für Jugendliche ab 14 Jahren und Erwachsene mittels der Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung des krankheitsspezifischen patientenberichteten CFQ-R erhoben. Für Kinder im Alter von 12 und 13 Jahren in Studie VX08-770-102 und für Kinder von 6 bis 11 Jahren in Studie VX08-770103 wurden die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung ebenfalls mit einer CFQ-R Patientenversion unmittelbar bei den Kindern erhoben. Die Domänen Vitalität, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung sind in den Fragebogenversionen für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren und Kindern im Alter von 12 und 13 Jahren nicht vorgesehen.

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre

▪ Domänen Gefühlslage, Rollenfunktion und Körperbild

Für die Nutzenbewertung werden für Studie VX08-770-102 gemeinsame Analysen zu Kindern im Alter von 12 und 13 Jahren und Jugendlichen ab 14 Jahren und Erwachsenen herangezogen. Für diese Studie zeigen sich in den Domänen Gefühlslage, Rollenfunktion und Körperbild 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 für die jeweils untersuchten Altersgruppen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

▪ Domänen soziale Einschränkungen, Essstörungen und Therapiebelastung

In den Domänen soziale Einschränkungen, Essstörungen und Therapiebelastung zeigen sich für Studie VX08-770-102 jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ivacaftor. Das jeweilige 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt für die Domänen 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 soziale Einschränkungen, Essstörungen und Therapiebelastung des CFQ-R jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

▪ Domänen körperliches Wohlbefinden und Vitalität

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden und Vitalität zeigen sich in der Gesamtpopulation der Studie VX08-770-102 jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ivacaftor + BSC. Das jeweilige 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt für beide Domänen jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es liegen jedoch jeweils Effektmodifikationen durch das Merkmal FEV₁ zu Studienbeginn vor. Für die Domänen ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁ zu Studienbeginn von < 70 % des standardisierten Normalwerts jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für die jeweils untersuchten Altersgruppen (körperliches Wohlbefinden: Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre; Vitalität: Patientinnen und Patienten ab 14 Jahre). Für Patientinnen und Patienten mit einem FEV₁ zu Studienbeginn von ≥ 70 % des standardisierten Normalwerts zeigt sich dagegen kein Zusatznutzen.

▪ Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung

Für die Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung zeigt sich in der Studie VX08-770-102 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von $0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Daraus ergibt sich für die Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für Jugendliche und Erwachsene ab 14 Jahren.

Kinder von 6 bis 11 Jahren

Für Studie VX08-770-103 zeigen sich in den Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC für Kinder von 6 bis 11 Jahren, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

SUEs

Bei der Erfassung der SUEs wurden in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 unter anderem pulmonale Exazerbationen im PT „zystische Fibrose der Lunge“ miterhoben. Die Ergebnisse zum Endpunkt sind daher nicht verwertbar.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigen sich in der Studie VX08-770-102 und der Studie VX08-770-103 jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. 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 UE

Ausschlag

Für den Endpunkt Ausschlag zeigt sich für Studie VX08-770-102 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ivacaftor + BSC gegenüber BSC. Das Ausmaß des Effekts ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für Studie VX08-770-103 legt der pU keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Der Endpunkt kann für diese Studie daher nicht beurteilt werden.

Schwindelgefühl

Für den Endpunkt Schwindelgefühl zeigt sich für Studie VX08-770-102 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ivacaftor + BSC gegenüber BSC. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC.

Für Studie VX08-770-103 legt der pU keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Der Endpunkt kann für diese Studie daher nicht beurteilt 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 Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren

Für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zeigen sich auf Basis der Studie VX08-770-102 mehrere positive Effekte mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Dies betrifft die Morbidität im Endpunkt pulmonalen Exazerbationen, Endpunkte der Symptomatik (erhoben über die Domäne Atmungssystem des CFQ-R) aber auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität in einigen Domänen der CFQ-R (körperliches Wohlbefinden, Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung). Das Ausmaß ist für diese Effekte nur für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen quantifizierbar und wird als beträchtlich eingestuft. Dagegen steht auf der Seite der negativen Effekte ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden geringen Ausmaßes auf Basis 1 spezifischen UE (Schwindelgefühl).

Die positiven Effekte überwiegen die negativen Effekte. Neben den Verbesserungen in den Endpunkten pulmonale Exazerbationen und Symptomatik zeigen sich einige positive Effekte in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es bleibt allerdings eine Unsicherheit bezüglich der negativen Effekte bestehen, da für den Endpunkt SUE keine verwertbaren Daten vorliegen.

Daher gibt es zusammenfassend für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen vorliegt, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Kinder von 6 bis 11 Jahren

Für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg ergeben sich in der Studie VX08-770-103 weder positive noch negative Effekte von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC. Daraus ergibt sich für Kinder von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen vorliegt, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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
Kinder mit zystischer Fibrose zwischen 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen vorliegt	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen vorliegt	BSC ^b	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<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.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; 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.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2012 ab. Dort hatte der G-BA für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren einen beträchtlichen und für Kinder von 6 bis 11 Jahren einen geringen Zusatznutzen von Ivacaftor festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.