

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 ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg. Die Patientinnen und Patienten müssen eine der folgenden 8 Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen: 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 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden 8 Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R ^b	BSC
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Diese 8 Mutationen gehören zur Gruppe der non-G551D Gating-Mutationen. 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 RCTs mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens die Studie VX12-770-111 vor. Es handelt sich um eine 2-teilige Studie. Teil 1 besteht aus einem randomisierten, doppelblinden Phase-III-Cross-over-Design, in dem eine 8-wöchige Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo verglichen wird. Während der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten eine symptomatische Begleitmedikation. Diese Begleitmedikation stellt jedoch keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC dar (siehe unten). Im Teil 2 der Studie folgt eine offene Behandlungsphase ohne Vergleichstherapie. Zur Ableitung des Zusatznutzens

verwendet der pU ausschließlich Ergebnisse des 8-wöchigen randomisierten Teil 1. Die vom pU eingeschlossene Studie ist aufgrund der nur 8-wöchigen Behandlungsphase nicht für eine Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zystische Fibrose geeignet. Die zystische Fibrose ist eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert. Auf Basis von Kurzzeitstudien können keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzzeiteffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B für pulmonale Exazerbationen und ihre Folgen oder für unerwünschte Ereignisse (UEs).

Der pU begründet das von ihm verwendete Einschlusskriterium vom 8 Wochen mit Langzeitergebnissen aus Studien, in die Patientinnen und Patienten mit der G551D-Mutation eingeschlossen wurden. Aus den vorliegenden Ergebnissen lässt sich die Anwendung von Ergebnissen bei Patientinnen und Patienten mit G551D-Mutation auf solche mit non-G551D nicht ableiten.

Insgesamt sind für die Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose Studien von mindestens 24 Wochen notwendig für die Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden. Die Studie VX12-770-111 ist somit zu kurz, um in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden. Aufgrund der Seltenheit der zu untersuchenden Mutationen und der Betroffenheit von Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Studie VX12-770-111 mit den entsprechenden Kurzeitergebnissen jedoch in der vorliegenden Dossierbewertung ergänzend dargestellt. Eine Aussage zum Zusatznutzen wird daraus nicht abgeleitet.

Besonderheiten des Cross-over-Studiendesigns

Ein Cross-over-Design liefert nur aussagekräftige Ergebnisse, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind:

- 1) Carry-over-Effekte sind vernachlässigbar
- 2) Periodeneffekte müssen in den statistischen Auswertungen angemessen berücksichtigt werden

Unter der Annahme, dass die beiden oben beschriebenen Voraussetzungen für die Studie VX12-770-111 hinreichend erfüllt sind, werden die Kurzeitergebnisse dieser Studie in der vorliegenden Dossierbewertung ergänzend dargestellt. Weitere Angaben zum Periodeneffekt und spezifische Auswirkungen möglicher Carry-over-Effekte werden nachfolgend bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Kurzeitergebnisse beschrieben und berücksichtigt.

Für irreversible Endpunkte ist ein Cross-over-Design in der Regel nicht angemessen. Dies betrifft den Endpunkt Gesamtmortalität und Abbruch wegen UEs (sofern der Abbruch die Teilnahme an folgenden Behandlungsperioden nicht erlaubt). Es traten jedoch in der Studie VX12-770-111 keine Todesfälle und keine Abbrüche wegen UEs auf.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie VX12-770-111 wurde gemäß Studienprotokoll empfohlen, dass Patientinnen und Patienten bezüglich ihrer zu Studienbeginn bestehenden symptomatischen Therapie auf einer stabilen Medikation der zystischen Fibrose von 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Studienende verbleiben. Zudem war die inhalative, hypertone Kochsalzlösung als Begleitmedikation innerhalb 4 Wochen vor 1. Einnahme der Studienmedikation bis Studienende nicht erlaubt.

Die verfügbaren Informationen deuten darauf hin, dass die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und während der Behandlungsperioden eine Vielzahl an Medikamenten für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose gegeben wurde, darunter Dornase alfa sowie Pankreatin und Antibiotikatherapien. Inhalative, hypertone Kochsalzlösung war verboten. Aus den Daten lässt sich nicht entnehmen, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz, angepasst wurde.

Somit stellt die in der Studie VX12-770-111 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 sowie der stabil zu haltenden Begleitmedikation.

Kurzzeitergebnisse der vom pU eingeschlossenen Studie

Insgesamt liegt ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus der Studie VX12-770-111 vor. Die Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) sind nicht verwertbar, da zur Erfassung von Nebenwirkungen auch Ereignisse erfasst wurden, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Sowohl bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (inklusive Erwachsene) als auch bei Kindern ab 6 bis 11 Jahren ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen

Unter der Behandlung mit Ivacaftor + BSC traten bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren 1 Ereignis und unter der Behandlung mit BSC traten 4 Ereignisse in 8 Wochen auf. Der pU legt kein Effektmaß und keine Berechnung zur statistischen Signifikanz des Gruppenunterschieds vor. Bei Kindern ab 6 bis 11 Jahren ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatik gemessen über den Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R)

Endpunkte der Symptomatik wurden in allen Altersgruppen mittels der Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome des krankheitsspezifischen patientenberichteten

Instruments CFQ-R erhoben. Die Domäne Gewichtsprobleme wurde gemäß Fragebogen nur für Patientinnen und Patienten ab 14 Jahre erhoben.

- Domäne Atmungssystem

Für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren zeigt sich in der Domäne Atmungssystem bezüglich der Veränderung seit Studienbeginn ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + 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. Somit liegt ein relevanter Effekt vor.

Für Kinder ab 6 bis 11 Jahren liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

- Domänen gastrointestinale Symptome

Für Kinder ab 6 bis 11 Jahren und für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (einschließlich Erwachsenen) zeigt sich in der Domäne gastrointestinale Symptome jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es liegt jedoch eine Effektmodifikation nach *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn vor. Für Patientinnen und Patienten ohne *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion zu Studienbeginn zeigt sich ein Vorteil von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

- Domäne Gewichtsprobleme

Für Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren (einschließlich Erwachsenen) liegt in der Domäne Gewichtsprobleme kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in allen Altersgruppen mittels der Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung des CFQ-R erhoben. Die Domänen Vitalität, Rollenfunktion und subjektive Gesundheitseinschätzung wurden gemäß Fragebogen nur für Patientinnen und Patienten ab 14 Jahre erhoben.

Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung

Weder für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (inklusive Erwachsenen) noch für Kinder ab 6 bis 11 Jahren zeigt sich in einer der Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen oder Therapiebelastung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Domäne Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung

Für Patientinnen und Patienten ab 14 Jahren (inklusive Erwachsene) zeigen sich in den Domänen Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung statistisch signifikante Effekte zum Vorteil von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. Das 95 %-KI der SMD in Form von Hedges' g liegt in beiden Fällen oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Somit liegt in diesen beiden Domänen ein relevanter Effekt vor.

Domäne Rollenfunktion

In der Domäne Rollenfunktion zeigt sich für Jugendliche ab 14 Jahren (inklusive Erwachsene) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen*SUEs und Abbruch wegen UEs*

Die Ergebnisse zu SUEs sind nicht verwertbar.

Es trat kein Abbruch wegen UEs auf. Daraus ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden 8 Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R ^b	BSC	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Diese 8 Mutationen gehören zur Gruppe der non-G551D Gating-Mutationen. BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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 2015 ab. Dort hatte der G-BA 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.