

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 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care (BSC) bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 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 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 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
<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.</p> <p>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 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 den beiden 1-armigen Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 (Folgestudie von Studie VX11-770-108) vor, in die Kinder von 2 bis 5 Jahren mit zystischer

Fibrose und einer der folgenden CFTR-Gating-Mutationen auf mindestens 1 Allel eingeschlossen werden sollten: G551D, G551S, G970R, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N, S549R. Studie VX11-770-108 bestand dabei aus 2 Teilen (Part A und B), wobei der Part B 24 Wochen dauerte. Dieser Teil der Studie und die Folgestudie VX11-770-109 wurden vom pU für die Nutzenbewertung betrachtet. Nach Daten der zweckmäßigen Vergleichstherapie sucht der pU nicht. Da es sich bei den Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 lediglich um 1-armige Studien handelt, bezieht der pU sich außerdem auf 3 RCTs zu älteren Patientinnen und Patienten (ab 6 Jahre). Aus Sicht des pU könnten diese Daten auf Kinder ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) 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 ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) 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 ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) herangezogen werden. Die Studien VX12-770-111, VX08-770-102 und VX08-770-103 zu Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren sind Gegenstand der 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 vorliegende Nutzenbewertung relevante Population zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Daten bei Kindern ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung des pU hierfür nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) 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 es 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 ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) 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 noch jüngere Kinder, nämlich ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg), zu übertragen. Dies spricht gegen die Übertragbarkeit der Effekte aus der Studie VX08-770-102 (Patientinnen und Patienten ab 12 Jahre) auf Kinder ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg).

- Mangelnde Daten zur Einschätzung der Vergleichbarkeit der Endpunkte der Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 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 VX11-770-108, VX11-770-109 und VX08-770-103 keine Aufarbeitung der Daten nach vergleichbaren Operationalisierungen vor. Eine Übertragung der Ergebnisse aus der Studie VX08-770-103 auf Kinder ab 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) 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 den Studien zu Kindern von 2 bis 5 Jahren für einen zu geringen Anteil der Kinder erhoben, um interpretierbare Ergebnisse zu liefern. Der Lung Clearance Index (LCI) wurde in den Studien VX11-770-108 und VX11-770-109 gar nicht und in Studie VX08-770-103 bei nur 2 von 38 Kindern erhoben.

Unabhängig davon, ob die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie VX08-770-103 auf Kinder ab 2 Jahre (7 kg bis < 25 kg) 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 2 Jahren (7 kg bis < 25 kg) 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 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 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 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; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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 nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ivacaftor festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sonder-situation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.