

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 27.11.2020 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) in einem Alter ab 4 bis < 6 Monate, mit einem Körpergewicht von mindestens 5 kg, bei denen eine R117H-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen vorliegt.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ivacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 4 bis < 6 Monate mit einem Körpergewicht ab 5 kg, bei denen eine R117H-Mutation 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</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 im vorliegenden Anwendungsgebiet 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 4 bis < 6 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. Außerdem bezieht sich der pU in seiner Argumentation zu einem Zusatznutzen von Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet auf die Ergebnisse der Erwachsenen aus der RCT VX11-770-110. Aus Sicht des pU könnten diese Daten auf Kinder von 4 bis < 6 Monaten übertragen werden und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Er begründet dies mit einer aus seiner Sicht ausreichenden Vergleichbarkeit von dem Wirkmechanismus der Intervention, dem Erscheinungsbild der Erkrankung sowie der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor für Kinder von 4 bis < 6 Monaten und erwachsenen Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren. Die Evidenz zu erwachsenen Patientinnen und Patienten könne daher für die Ableitung eines Zusatznutzens bei Kindern von 4 bis < 6 Monaten herangezogen werden. Die Studie VX11-770-110 wurde bereits in Dossierbewertungen A19-68 und A20-52 bewertet.

Übertragung des Zusatznutzens von Erwachsenen nicht möglich

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von Erwachsenen auf die für die Nutzenbewertung relevante Population zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Daten bei Kindern von 4 bis < 6 Monaten nachvollziehbar. Allerdings ist, wie bereits in der Dossierbewertung A20-52 dargestellt, die konkrete Umsetzung der Übertragung auch in der vorliegenden Bewertung nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern von 4 bis < 6 Monaten lässt sich aus den vom pU vorgelegten Daten nicht ableiten. Dies wird nachfolgend begründet.

Bei der Studie VX11-770-110 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, mit einer Behandlungsdauer von 24 Wochen, in der Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ab ≥ 6 Jahre mit zystischer Fibrose und einer R117H-Mutation in mindestens einem Allel im CFTR-Gen. Für die Übertragung des Zusatznutzens betrachtet der pU die Ergebnisse der Erwachsenen aus dieser Studie.

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.

Beim Vergleich der Ergebnisse aus der RCT VX11-770-110 für Erwachsene und Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahre zeigen sich – wie bei einer progredienten Erkrankung zu erwarten – Unterschiede sowohl in den klinischen Charakteristika der Populationen (z. B. bei forciertem expiratorischem Volumen in 1 Sekunde [FEV1] oder *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion) als auch bei Ergebnissen, z. B. bei der Domäne Atmungssystem des Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised [CFQ-R] oder dem ergänzend dargestellten Endpunkt FEV1 (siehe auch Nutzenbewertung A20-52). Insgesamt wurde in der Bewertung A20-52 auf Basis der vorgelegten Daten und aufgrund des progredienten Verlaufs der zystischen Fibrose sowie des

hohen Altersunterschieds eine Übertragung der Ergebnisse von Erwachsenen auf Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahre sowie auf Patientinnen und Patienten ab 6 Monate bis < 6 Jahre nicht als sinnvoll angesehen. Es ist daher auch nicht sinnvoll, die Ergebnisse der Erwachsenen auf noch jüngere Kinder im Alter von 4 bis < 6 Monaten zu übertragen.

Darüber hinaus legt der pU für Kinder von 4 bis < 6 Monaten keine Daten aus Studien mit BSC, der zweckmäßigen Vergleichstherapie, vor, sodass sich Behandlungseffekte von Ivacaftor gegenüber BSC nicht abschätzen lassen. Er thematisiert im Dossier nicht, warum er keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt hat.

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 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 4 bis < 6 Monate mit einem Körpergewicht ab 5 kg, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
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		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.