

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 Lumacaftor/Ivacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.09.2021 übermittelt.

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um eine Neubewertung nach Ablauf der Befristung. Der G-BA hat seinen Beschluss zur vorangegangenen Bewertung befristet, da zum Bewertungszeitraum die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) VX16-809-121 laufend war und noch keine Ergebnisse vorlagen. Die Befristung erfolgte mit der Auflage, die finalen Ergebnisse der Studie VX16-809-121 vorzulegen.

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 im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, 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 [i. S. der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) 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 RCTs mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie VX16-809-121 zum direkten Vergleich von Lumacaftor/Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC herangezogen.

Vom pU zusätzlich dargestellte Evidenz

Neben der RCT VX16-809-121 legt der pU im Dossier zusätzlich Ergebnisse aus einer nicht randomisierten vergleichenden Studien und aus weiteren Untersuchungen vor. Außerdem bezieht der pU eine Modellierung zur Überlebenszeit in seine Argumentation zur Ableitung des Zusatznutzens mit ein. Darüber hinaus argumentiert der pU mit einer Übertragung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 bzw. 12 Jahren auf die zu bewertende Altersgruppe von 2 bis 5 Jahren. Insgesamt führt der pU seine Ableitung des Zusatznutzens nicht auf Basis der Ergebnisse der RCT VX16-809-121 durch, sondern in einer Gesamtschau über die vorgelegten Ergebnisse und Argumente.

Die vom pU neben der RCT VX16-809-121 zusätzlich vorgelegten Unterlagen sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Die Ableitung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt abweichend vom pU ausschließlich auf Basis der Ergebnisse der RCT VX16-809-121.

Studie VX16-809-121

Bei der Studie VX16-809-121 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde 2-teilige Studie, in der im 1. Teil Lumacaftor/Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde. Im Anschluss an die 48-wöchige doppelblinde Behandlungsphase werden im 2. Teil der Studie alle Patientinnen und Patienten für weitere 48 Wochen mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die eine akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege oder eine pulmonale Exazerbation hatten. Außerdem sollte die Basismedikation zur Behandlung der zystischen Fibrose innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Behandlung stabil beibehalten werden.

Insgesamt wurden in die Studie 51 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor + BSC oder Placebo + BSC zugeteilt. Die Studie wurde ausschließlich in Deutschland durchgeführt.

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Fachinformation mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt oder es wurde ein Placebo verabreicht. In beiden Studienarmen erfolgte jeweils zusätzlich eine begleitende Basistherapie.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des Global Chest Scores gemessen anhand einer Magnetresonanztomographie (MRT) der Atemwege. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität sowie Endpunkte zur Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat für Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

In der Studie VX16-809-121 sollte die bestehende symptomatische Therapie der Patientinnen und Patienten zeitgleich zur Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Placebo weitergeführt werden. Gemäß Studienprotokoll sollte die Begleitmedikation ab 28 Tage vor Studienbeginn bis zum Ende der Studie stabil bleiben. Zudem war ein Einschlusskriterium der Studie, dass die Teilnehmerinnen und Teilnehmer bereit waren über den gesamten Studienzeitraum die mit der zystischen Fibrose assoziierte Begleitbehandlung stabil zu halten.

Aus den Angaben zur Vor- und Begleitbehandlung geht hervor, dass die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses inhalative Medikation (einschließlich Kochsalzlösung), Verdauungsenzyme, Vitamine sowie Physiotherapie für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhielten. Die vorliegenden Angaben deuten zwar darauf hin, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten eine Begleitbehandlung nach der 1. Einnahme der Studienmedikation begannen. Allerdings bleibt unklar, ob mehr Patientinnen und Patienten im Studienverlauf von 48 Wochen eine entsprechende Anpassung benötigt hätten. Aus den Daten lässt sich außerdem nicht entnehmen, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz bei medikamentöser sowie nicht medikamentöser Behandlung, angepasst wurde. Außerdem ist unklar, ob und wie viele Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung im Verlauf der Studie abbrachen.

Zusammenfassend bleibt unklar, ob die in der Studie VX16-809-121 eingesetzte Begleitbehandlung eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC darstellt. Diese Einschätzung ergibt sich daraus, dass Angaben zur Therapieanpassung im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz der symptomatischen Therapie im Studienverlauf fehlen. Dies führt jedoch nicht zum Ausschluss der Studie. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse der Studie Aussagen zum Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sind. Die beschriebenen Unklarheiten fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein.

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie VX16-809-121 als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse wird bis auf den Endpunkt SUE für alle eingeschlossenen Endpunkte als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt SUEs wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse als hoch eingeschätzt.

Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse ist für die vorliegende Fragestellung aufgrund der oben beschriebenen Unklarheiten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und beim Endpunkt SUEs zusätzlich aufgrund des aus anderen Gründen bereits hohen Verzerrungspotenzials reduziert. Auf Basis der Studie VX16-809-121 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen

Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie VX16-809-121 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lumacaftor/Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs traten im Studienverlauf keine Ereignisse auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lumacaftor/Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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:

In der Studie VX16-809-121 zeigen sich weder Effekte zum Vorteil noch zum Nachteil von Lumacaftor/Ivacaftor + BSC.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/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 Lumacaftor/Ivacaftor.

Tabelle 3: Lumacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, 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 [i. S. der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; 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.