

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.07.2023 übermittelt.

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 mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, 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 mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	BSC ^b
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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 folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Daten

Studie VX16-809-122

Die Studie VX16-809-122 ist eine 1-armige, offene Studie zu Lumacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. In der Studie wurde Lumacaftor/Ivacaftor-Granulat insgesamt 46 Kleinkindern mit einer dem Körpergewicht angepassten Dosierung gemäß Fachinformation über 24 Wochen (Teil B der Studie) verabreicht. Primäre Endpunkte der Studie VX16-809-122 (Teil B) waren die Sicherheit und Verträglichkeit von Lumacaftor/Ivacaftor erhoben anhand von unerwünschten Ereignissen, Laborparametern, Elektrokardiogrammen, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie und ophthalmologischen Werten. Sekundäre Endpunkte waren die Schweißchloridkonzentration sowie pharmakokinetische Parameter von Lumacaftor/Ivacaftor und dessen Metaboliten.

Argumentation des pU zur Übertragbarkeit des Zusatznutzens älterer Patientinnen und Patienten auf die Patientenpopulation im Anwendungsgebiet

Zur Ableitung des Zusatznutzens legt der pU die Ergebnisse der 1-armigen Studie VX16-809-122 vor. Da es sich bei der Studie lediglich um eine 1-armige Studie handelt, bezieht sich der pU in seiner Argumentation zum Zusatznutzen außerdem auch auf frühere Nutzenbewertungen bei älteren Patientinnen und Patienten (≥ 2 Jahre) im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aus Sicht des pU könnten die Ergebnisse der älteren Patientinnen und Patienten auf Kinder im Alter von 1 bis < 2 Jahren übertragen und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Bewertung der vom pU vorgelegten Daten

Aufgrund der fehlenden Vergleichsdaten ist die vom pU vorgelegte 1-armige Studie VX16-809-122 zur Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, nicht geeignet. Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf die Population der vorliegenden Fragestellung zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Studien bei Kindern zwischen 1 und < 2 Jahren nachvollziehbar. Allerdings ist die Umsetzung des pU aufgrund unzureichend aufgearbeiteter Daten hierfür nicht geeignet. Es fehlt eine vergleichende Aufarbeitung der Studiendaten des Anwendungsgebiets bei 1- bis 2-Jährigen und der älteren Altersgruppen, von denen Ergebnisse übertragen werden sollen. Dies beinhaltet insbesondere die vergleichende Darstellung der Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika inklusive der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte und entsprechender Operationalisierungen sowie die vergleichende Darstellung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten zwischen

den Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet und insbesondere den 2- bis 5-Jährigen. Eine vergleichende Aufarbeitung der Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der 1- bis 2-Jährigen, inklusive Informationsbeschaffung, fehlt gänzlich.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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 mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, 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>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.