



IQWiG-Berichte – Nr. 876

Ivacaftor
(zystische Fibrose, ab 6 Jahre,
mit G551D-Mutation) –
Addendum zum Auftrag A19-65

Addendum

Auftrag: A20-04
Version: 1.0
Stand: 30.01.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ivacaftor (zystische Fibrose, ab 6 Jahre, mit G551D-Mutation) – Addendum zum Auftrag A19-65

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.01.2020

Interne Auftragsnummer

A20-04

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Kirsten Janke
- Lars Beckmann
- Katharina Biester
- Cornelia Rüdiger

Schlagwörter: Ivacaftor, Zystische Fibrose, Kind, Adoleszent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT00909532, NCT00909727

Keywords: Ivacaftor, Cystic Fibrosis, Child, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT00909532, NCT00909727

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Antibiotikabehandlung in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103.....	2
2.2 Zusammenfassung.....	3
3 Literatur	5

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Zusätzliche vom pU nachgereichte Informationen zum Wechsel der Antibiotikabehandlung im Rahmen der Basistherapie vor 1. Gabe der Studienmedikation (Baseline) und im Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	2
Tabelle 2: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	4

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.01.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-65 (Ivacaftor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) ab 6 Jahren, mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen vorliegt, hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] Ergebnisse der randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) VX08-770-102 und VX08-770-103 vorgelegt. Diese Studien wurden in die Nutzenbewertung eingeschlossen. In der Dossierbewertung wurde die in den Studien eingesetzte Begleitbehandlung nicht als vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet. Diese Einschätzung ergab sich insbesondere aufgrund des per Studiendesign vorgesehenen Ausschlusses der Behandlung mit inhalativer hypertoner Kochsalzlösung, einer Standardtherapie bei zystischer Fibrose. Darüber hinaus fehlten für beide Studien Angaben zur Therapieanpassung im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz der symptomatischen Therapie im Studienverlauf und für die relevante Teilpopulation der Studie VX08-770-103 jegliche Angaben zur Vor- und Begleitmedikation. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse war daher sowohl für Aussagen zu Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren auf Basis der Studie VX08-770-102 als auch für Kinder zwischen 6 bis 11 Jahren auf Basis der Studie VX08-770-103 reduziert.

In seiner Stellungnahme legt der pU ergänzende Angaben zur Begleitbehandlung mit Antibiotika in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 vor, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [3,4].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Darstellung der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen zur Antibiose in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 bei Baseline und im Studienverlauf beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Antibiotikabehandlung in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103

In Tabelle 1 sind die vom pU mit seiner Stellungnahme zusätzlich eingereichten Informationen zur Begleittherapie mit Antibiotika vor 1. Gabe der Studienmedikation (Baseline) und im Studienverlauf in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 dargestellt.

Tabelle 1: Zusätzliche vom pU nachgereichte Informationen zum Wechsel der Antibiotikabehandlung im Rahmen der Basistherapie vor 1. Gabe der Studienmedikation (Baseline) und im Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie Behandlung ^a Kategorie	VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)		VX08-770-103 (6–11 Jahre)	
	Ivacaftor + BSC n (%)	Placebo + BSC n (%)	Ivacaftor + BSC n (%)	Placebo + BSC n (%)
Alle Patientinnen und Patienten (mit oder ohne Antibiotikabehandlung zu Baseline)	N^b = 83	N^b = 78	N^c = 26	N^c = 26
keine Behandlung mit Antibiotika zu Baseline	21 (25,3)	15 (19,2)	12 (46,2)	8 (30,8)
Behandlung mit Antibiotika zu Baseline				
1 fortgeführtes Antibiotikum	41 (49,4)	35 (44,9)	9 (34,6)	13 (50,0)
≥ 2 fortgeführte Antibiotika	21 (25,3)	28 (35,9)	5 (19,2)	5 (19,2)
Beginn einer Behandlung mit Antibiotika zwischen Baseline und Woche 48				
nicht begonnen	5 (6,0)	1 (1,3)	0 (0)	1 (3,8)
1–3 Antibiotika begonnen	45 (54,2)	20 (25,6)	15 (57,7)	14 (53,8)
≥ 4 Antibiotika begonnen	33 (39,8)	57 (73,1)	11 (42,3)	11 (42,3)
Behandlung mit i. v. Antibiotika zu Baseline	0 (0)	0 (0)	1 (3,8)	0 (0)
Behandlung mit i. v. Antibiotika zwischen Baseline und Woche 48				
keine Behandlung	60 (72,3)	41 (52,6)	21 (80,8)	18 (69,2)
1 i. v. Antibiotikum	4 (4,8)	6 (7,7)	0 (0)	0 (0)
≥ 2 i. v. Antibiotika	19 (22,9)	31 (39,7)	5 (19,2)	8 (30,8)
Patientinnen und Patienten ohne Antibiotikabehandlung zu Baseline	N = 21	N = 15	N = 12	N = 8
Beginn einer Behandlung mit Antibiotika zwischen Baseline und Woche 48				
nicht begonnen	5 (23,8)	1 (6,7)	0 (0)	1 (12,5)
1–3 Antibiotika begonnen	11 (52,4)	6 (40,0)	8 (66,7)	4 (50,0)
≥ 4 Antibiotika begonnen	5 (23,8)	8 (53,3)	4 (33,3)	3 (37,5)
Behandlung mit i. v. Antibiotika zwischen Baseline und Woche 48				
keine Behandlung	17 (81,0)	11 (73,3)	10 (83,3)	6 (75,0)
1 i. v. Antibiotikum	2 (9,5)	1 (6,7)	0 (0)	0 (0)
≥ 2 i. v. Antibiotika	2 (9,5)	3 (20,0)	2 (16,7)	2 (25,0)

Tabelle 1: Zusätzliche vom pU nachgereichte Informationen zum Wechsel der Antibiotika-behandlung im Rahmen der Basistherapie vor 1. Gabe der Studienmedikation (Baseline) und im Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie Behandlung ^a Kategorie	VX08-770-102 (≥ 12 Jahre)		VX08-770-103 (6–11 Jahre)	
	Ivacaftor + BSC n (%)	Placebo + BSC n (%)	Ivacaftor + BSC n (%)	Placebo + BSC n (%)
a. Angaben zur Behandlung mit Antibiotika zur systemischen Anwendung und Mitteln gegen Mykobakterien. Umfassen alle mit einer der folgenden Applikationsformen: intramuskulär, i. v., i. v. Bolus-Injektion, nasal, oral oder inhalativ.				
b. randomisierte Patientinnen und Patienten: 84 (Ivacaftor + BSC) vs. 83 (Placebo + BSC)				
c. Studienteilnehmer und Studienteilnehmerinnen aus Part B der Studie; keine Angaben zur relevanten Teilpopulation der 18 vs. 20 Patientinnen und Patienten mit ≥ 25 kg Körpergewicht				
BSC: Best supportive Care; i. v.: intravenös; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Entspricht in Studie VX08-770-103 den Randomisierten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus				

Die vom pU nachgelieferten Informationen zur Begleittherapie mit Antibiotika bestätigen, dass Anpassungen der antibiotischen Therapie im Studienverlauf stattgefunden haben. In beiden Studien (VX08-770-102 und VX08-770-103) wurde jeweils bei mehr als 95 % der Patientinnen und Patienten der gesamten Studienpopulation mindestens 1 Antibiotikum im Studienverlauf neu begonnen. Zudem wurde in beiden Studien auch beim Großteil der Patientinnen und Patienten, die vor 1. Gabe der Studienmedikation nicht mit Antibiotika behandelt wurden, im Studienverlauf eine Behandlung mit Antibiotika begonnen. Für die Studie VX08-770-103 reicht der pU mit seiner Stellungnahme allerdings ausschließlich Daten zur Begleittherapie der Gesamtpopulation der Studie ein, nicht zur Begleittherapie der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation (Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg).

Insgesamt ändert sich die Einschätzung zur unvollständigen Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung jedoch nicht, was maßgeblich an dem per Studiendesign vorgesehenen Ausschluss von inhalativer hypertoner Kochsalzlösung liegt (siehe Dossierbewertung A19-65 [1]).

2.2 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Ivacaftor aus der Dossierbewertung A19-65 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Ivacaftor unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-65 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder mit zystischer Fibrose zwischen 6 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen vorliegt	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen vorliegt	BSC ^b	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils 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 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.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (zystische Fibrose, ab 6 Jahre, mit G551D-Mutation): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-65 [online]. 28.11.2019 [Zugriff: 02.12.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 840). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-65_Ivacaftor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Ivacaftor (Kalydeco): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 29.08.2019 [Zugriff: 09.01.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/431/#dossier>.
3. Vertex Pharmaceuticals (Europe). Stellungnahme zu den IQWiG-Berichten Nr. 837, 838, 840, 842, 843: Ivacaftor (zystische Fibrose); Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertungen; Aufträge A19-65, A19-66, A19-67, A19-68, A19-69. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Vertex Pharmaceuticals. Ivacaftor (Kalydeco): zusätzliche Analysen im Rahmen der Stellungnahme [unveröffentlicht]. 2019.