



IQWiG-Berichte – Nr. 1267

**Lumacaftor/Ivacaftor
(zystische Fibrose, 2 bis 5
Jahre, F508del-Mutation,
homozygot) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-122
Version: 1.0
Stand: 23.12.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose, 2 bis 5 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.09.2021

Interne Auftragsnummer

A21-122

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

Medizinisch-fachliche Beratung

- TOF Wagner

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Erika Baumbach
- Gertrud Egger
- Kirsten Janke
- Marco Knelangen
- Matthias Maiworm
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Sonja Schiller

Schlagwörter

Lumacaftor, Ivacaftor, Zystische Fibrose, Kind – Vorschul-, Nutzenbewertung, NCT03625466

Keywords

Lumacaftor, Ivacaftor, Cystic Fibrosis, Child – Preschool, Benefit Assessment, NCT03625466

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	11
2.3.2 Studiencharakteristika	11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	18
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	20
2.4.3 Ergebnisse	21
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	25
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	26
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	26
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	27
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	29
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	29
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	29
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	29
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	29
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	31
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	31
3.2.1 Behandlungsdauer	32
3.2.2 Verbrauch	32
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	32

3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	32
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	32
3.2.6	Versorgungsanteile	32
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	33
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	33
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	33
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	34
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	35
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36
5	Literatur	40
Anhang A	Suchstrategien.....	43
Anhang B	Ergebnisse für die Endpunkte LCI_{2,5} und BMI.....	44
Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	45
Anhang D	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	48

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor	4
Tabelle 3: Lumacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	13
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	14
Tabelle 9: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	16
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	17
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	18
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	20
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	22
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	23
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. BSC	27
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu BSC	27
Tabelle 17: Lumacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	28
Tabelle 18: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	29
Tabelle 19: Lumacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	33
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	34
Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	35
Tabelle 22: Ergebnisse für die Endpunkte LCI _{2,5} und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC	44

Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	46
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC.....	47

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMI	Body Mass Index
BSC	Best supportive Care
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
FEV ₁	Forced expiratory Volume in one Second (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LCI	Lung Clearance Index
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MRT	Magnetresonanztomografie
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs 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 29.09.2021 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren ein Dossier vorgelegt [1]. Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.02.2019 übermittelt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 15.08.2019 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2021 aus [2]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Lumacaftor/Ivacaftor erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA vom 15.08.2019 [3] erfolgte die Befristung aufgrund der laufenden randomisierten kontrollierten Studie (RCT) VX16-809-121, zu der keine Ergebnisse verfügbar waren. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten die finalen Ergebnisse der Studie VX16-809-121 vorgelegt werden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild/ Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien

für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 A die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4 A) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [4]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [5]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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.</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 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.

2.2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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.</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 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Lumacaftor/Ivacaftor (Stand zum 12.07.2021)
- bibliografische Recherche zu Lumacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 05.07.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Lumacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 05.07.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Lumacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 05.07.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Lumacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 08.10.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde übereinstimmend mit dem pU neben der RCT VX16-809-121 keine zusätzliche relevante Studie zum direkten Vergleich von Lumacaftor/Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC identifiziert.

Vom pU zusätzlich dargestellte Evidenz

Neben der RCT VX16-809-121 legt der pU im Dossier zusätzlich Ergebnisse aus einer nicht randomisierten vergleichenden Studie (Kohortenstudie VX14-809-108 [6]) und aus weiteren Untersuchungen (1-armige Studie VX16-809-116 [7] [Folgestudie zu VX15-809-115 [8]]) vor. Hierzu führt der pU allerdings jeweils keine umfassende Informationsbeschaffung durch. Außerdem bezieht der pU eine Modellierung zur Überlebenszeit [9] in seine Argumentation zur Ableitung des Zusatznutzens mit ein. Aus Sicht des pU ergibt sich aus dieser Modellierung eine Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn mit Lumacaftor/Ivacaftor im Alter von 2 Jahren. 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 Ableitung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt abweichend vom pU ausschließlich auf Basis der Ergebnisse der RCT VX16-809-121. Die vom pU neben der RCT VX16-809-121 zusätzlich vorgelegten Unterlagen sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Dies wird nachfolgend begründet.

Aus der nicht randomisierten Kohortenstudie VX14-809-108 lassen sich keine Aussagen zum Vergleich von Lumacaftor/Ivacaftor mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ableiten, da in die Vergleichskohorte ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem anderen Mutationstyp eingeschlossen wurden (F508del-heterozygote Mutation im Gegensatz zu F508del-homozygoter Mutation in der Interventionskohorte). In seiner Studienliste zu nicht randomisierten vergleichenden Studien führt der pU zusätzlich die nicht randomisierte Kohortenstudie VX18-809-128 auf [10], die gemäß Angaben aus dem Studienprotokoll [11] im Gegensatz zur Studie VX14-809-108 eine Vergleichskohorte mit Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation umfasst. Diese Studie ist nach Angabe des pU noch laufend und es liegen keine Ergebnisse vor.

Bei der Studie VX16-809-116 handelt es sich um die Folgestudie zur 1-armigen Studie VX15-809-115, die bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung beschrieben wurde (Dossierbewertung zum Auftrag A19-13 [12]). Auch die Argumentation des pU zur Übertragung des Zusatznutzens von älteren Patientengruppen auf die Altersgruppe der

vorliegenden Nutzenbewertung wurde im Rahmen der Dossierbewertung zum Auftrag A19-13 bereits diskutiert.

Die Modellierung zur Überlebenszeit, auf die der pU verweist, ist für die vorliegende Nutzenbewertung ebenfalls nicht geeignet. Für dieses Modell wurden Patientenprofile anhand Patientencharakteristika aus verschiedenen Studien zu Lumacaftor/Ivacaftor und Registern simuliert und jeweils einer Behandlung mit und ohne Lumacaftor/Ivacaftor zusätzlich zur Standardtherapie zugeordnet. Es wurde zyklisch die Wahrscheinlichkeit zu versterben auf Basis eines Regressionsmodells von Liou et al. aus dem Jahr 2001 [13] geschätzt und die Patientenprofile angepasst. Dabei wurden zahlreiche Annahmen zu Behandlungseffekten auf prognostische Faktoren der Patientenprofile für das Überleben getroffen. Diese Annahmen beruhen größtenteils auf Studiendaten mit kurzer Behandlungsdauer. Dabei bleibt unklar, ob sich diese Annahmen auf langfristige Behandlungseffekte für den gesamten Modellierungszeitraum (Lebenszeit aller simulierten Patientinnen und Patienten) übertragen lassen. Zudem bleibt unklar, ob die nach Liou et al. gewählten Regressionskoeffizienten dem aktuellen Versorgungskontext entsprechen. Insgesamt ist die Modellierung mit großen Unsicherheiten behaftet und für die vorliegende Nutzenbewertung damit nicht geeignet.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
VX16-809-121	nein	ja	nein	ja [14]	ja [15,16]	nein
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie VX16-809-121 herangezogen. Der Studienpool für RCT stimmt mit dem des pU überein.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
VX16-809-121	Teil 1: RCT, doppelblind, parallel Teil 2: 1-armig, offen	Kinder im Alter von 2-5 Jahren mit zystischer Fibrose, mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen	Teil 1: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC (N = 35) Placebo + BSC (N = 16) Teil 2: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC (N = 49)	Teil 1: Screening: 28 Tage doppelblinde Behandlungsphase: 48 Wochen Teil 2: offene Behandlungsphase: 48 Wochen Nachbeobachtung: 2 Wochen	5 Zentren in Deutschland Teil 1: 08/2018–10/2020 Teil 2: laufend	primär: MRT Global Chest Score sekundär: Gesamtmortalität, Morbidität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>BSC: Best supportive care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; MRT: Magnetresonanztomographie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:
Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich
VX16-809-121	Lumacaftor/Ivacaftor alle 12 Stunden, oral; Granulat oder Tabletten ^a <ul style="list-style-type: none"> ▪ Körpergewicht zu Studienbeginn < 14 kg^b: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 100 mg Lumacaftor ▫ 125 mg Ivacaftor ▪ Körpergewicht zu Studienbeginn ≥ 14 kg: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 150 mg Lumacaftor ▫ 188 mg Ivacaftor + BSC ^c	Placebo alle 12 Stunden, oral, Granulat + BSC ^c
keine Dosisreduktion erlaubt		
Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ stabile Basismedikation zur Behandlung der zystischen Fibrose seit mindestens 28 Tagen vor Behandlungsbeginn Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ nach Möglichkeit Beibehaltung der stabilen Behandlung der zystischen Fibrose, bei Bedarf Anpassung möglich Nicht erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Starke CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren innerhalb von 14 Tagen vor Behandlungsbeginn ▪ CYP3A-Induktoren bis Studienende 		
a. Patientinnen und Patienten, die in oder nach Woche 48 6 Jahre alt wurden, erhalten Lumacaftor/Ivacaftor in Teil 2 der Studie als Tabletten. b. Wenn ein Patient bzw. eine Patientin während der Studie bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten ≥ 14 kg wiegt, wird die Dosis auf 150 mg Lumacaftor und 188 mg Ivacaftor erhöht. c. In der Studie wurde zusätzlich zu Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Placebo eine Basismedikation zur Behandlung der zystischen Fibrose gegeben.		
BSC: Best supportive Care; CYP: Cytochrome P450; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Studiendesign

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. Gemäß Einschlusskriterien der Studie war die Diagnose der zystischen Fibrose darüber definiert, dass die Schweißchloridkonzentration ≥ 60 mmol/l betrug und eine klinische Manifestation vorlag. 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 (N = 35) oder Placebo + BSC (N = 16) zugeteilt. Die Studie wurde ausschließlich in Deutschland durchgeführt.

Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß Fachinformation [17] mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt oder es wurde ein Placebo verabreicht. In beiden Studienarmen erfolgte jeweils zusätzlich eine begleitende Basistherapie (siehe dazu Textabschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weiter unten).

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).

Patientencharakteristika

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Charakteristikum Kategorie	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC N ^a = 35	Placebo + BSC N ^a = 16
VX16-809-121		
Alter [Jahre], MW (SD)	4,2 (1,0)	4,2 (1,0)
Geschlecht [w / m], %	31 / 69	44 / 56
Abstammung, n (%)		
weiß	35 (100)	16 (100)
andere	0 (0)	0 (0)
Körpergewicht [kg], MW (SD)	17,1 (2,6)	17,3 (4,0)
Körpergröße [cm], MW (SD)	105,2 (7,9)	104,1 (9,4)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	15,4 (1,3)	15,8 (1,5)
LCI _{2,5} , MW (SD)	8,9 (2,0)	9,0 (2,4)
Fäkale Elastase-1 [µg/g], Median [Min; Max]	7,5 [7,5; 423,0]	7,5 [7,5; 27,0]
Schweißchloridkonzentration [mmol/l], MW (SD)	104,0 (16,7)	100,6 (7,9)
Therapieabbruch, n (%)	2 (5,7)	0 (0)
Studienabbruch, n (%)	2 (5,7)	0 (0)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Angaben in dieser Tabelle, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. BSC: Best supportive Care; BMI: Body-Mass-Index; LCI: Lung Clearance Index; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den beiden Studienarmen weitestgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren durchschnittlich ca. 4 Jahre alt. Die Körpergröße und das Körpergewicht bzw. der Body Mass Index (BMI) lagen im Mittel innerhalb des Normalbereichs. Es zeigen sich Unterschiede im Geschlechterverhältnis mit mehr Jungen im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm als im Placeboarm. Zudem zeigt sich ein Unterschied in der mittleren Konzentration der fäkalen Elastase-1, der jedoch maßgeblich durch Ausreißer bedingt ist. Für dieses Charakteristikum ist daher der Median dargestellt.

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. Dabei wird BSC als 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 [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

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 vorliegenden Informationen zur Vor- und Begleitbehandlung in der Studie geht hervor, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in der Studie sowohl vor 1. Gabe der Studienmedikation als auch während der Studie eine Begleitbehandlung zur symptomatischen Behandlung der zystischen Fibrose erhalten haben.

Tabelle 9 zeigt die Vor- und Begleitbehandlung der Patientinnen und Patienten in der Studie VX16-809-121.

Tabelle 9: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC	
	Behandlung vor 1. Gabe der Studienmedikation ^a n (%)	Begleitmedikation ^b n (%)	Behandlung vor 1. Gabe der Studienmedikation ^a n (%)	Begleitmedikation ^b n (%)
VX16-809-121	N = 35		N = 16	
Medikamentöse Behandlung				
Antibiotika	8 (22,9)	27 (77,1)	0 (0)	15 (93,8)
intravenöse Antibiotika	0 (0)	4 (11,4)	0 (0)	1 (6,3)
inhalative Medikation	34 (97,1)	35 (100) ^c	16 (100)	16 (100) ^c
Mukolytika	34 (97,1)	35 (100) ^c	16 (100)	16 (100) ^c
Bronchodilatoren	28 (80)	34 (97,1) ^c	13 (81,3)	15 (93,8) ^c
inhalative Kochsalzlösung	35 (100) ^d	34 (97,1) ^c	16 (100) ^d	16 (100) ^c
Digestiva, inkl. Enzyme	34 (97,1) ^d	34 (97,1) ^c	16 (100) ^d	16 (100) ^c
Pankreatin	29 (82,9) ^d	29 (82,9) ^c	14 (87,5) ^d	14 (87,5) ^c
Pancrelipase	5 (14,3) ^d	5 (14,3) ^c	2 (12,5) ^d	2 (12,5) ^c
Vitamine	35 (100) ^d	35 (100) ^c	16 (100) ^d	16 (100) ^c
Nicht medikamentöse Behandlung				
Physiotherapie	26 (74,3)	25 (71,4) ^c	14 (87,5)	14 (87,5) ^c
<p>a. laufende Therapie zu Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation</p> <p>b. Summe der Patientinnen und Patienten, welche die Behandlung zum Studienbeginn erhielten und die diese während der Studie neu begannen. Es ist unklar, ob und wie viele Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung im Verlauf der Studie abbrachen.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Anzahl an Patientinnen und Patienten mit einer Therapie innerhalb von 28 Tagen vor der 1. Gabe der Studienmedikation</p> <p>e. Anzahl an Patientinnen und Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation die Therapie weitergeführt oder neu begonnen haben</p> <p>BSC: Best supportive Care; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

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 (siehe Tabelle 9). 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 abbrechen.

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 (siehe Abschnitt 2.4.2).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
VX16-809-121	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass die Studie ausschließlich an deutschen Zentren durchgeführt wurde und alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung waren. Der pU schlussfolgert, dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet sei.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - pulmonale Exazerbationen
 - Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität	Pulmonale Exazerbationen	Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^a	Abbruch wegen UEs ^a	Spezifische UEs
VX16-809-121	ja	ja	ja	nein ^b	ja	ja	nein ^c

a. ohne PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“
 b. Endpunkt nicht erhoben
 c. Es wurden keine spezifischen UEs identifiziert.

BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Folgende Endpunkte werden in Anhang B ergänzend dargestellt:

- Lungenfunktion mittels Lung Clearance Index (LCI_{2,5}):

Der LCI ist ein Lungenfunktionsparameter, der als Maß für die Ventilationsinhomogenität verwendet wird [18]. Der LCI_{2,5} gibt die Anzahl an Lungenumsätzen an, die benötigt werden, um die Konzentration eines Markergases auf 2,5 % der Ausgangskonzentration zu senken. Der pU beschreibt, dass ein pathologisch erhöhter LCI_{2,5} diagnostisch und prognostisch relevant sei, da er mit hoher Zuverlässigkeit strukturelle Lungenschäden vorhersage und sowohl spätere Verschlechterungen der Lungenfunktion als auch die Exazerbationshäufigkeit anzeigen könne. Der pU bewertet den LCI_{2,5} daher als unmittelbar patientenrelevant.

Relevant für die Nutzenbewertung sind die mit der Veränderung des LCI_{2,5} verbundenen für Patientinnen und Patienten spürbaren Symptome, die direkt in der Studie erhoben wurden. Der pU legt zudem keine Quellen vor, aus denen hervorgeht, dass der LCI_{2,5} als valider Surrogatendpunkt für einen patientenrelevanten Endpunkt betrachtet werden kann. Der LCI_{2,5} wird daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- BMI und z-Score des BMI

Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI hat für die vorliegende Indikation eine große Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Der pU untersucht in seiner Bewertung den BMI als Maß für den Entwicklungszustand beziehungsweise als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patientinnen und Patienten.

In der vorliegenden Situation ergibt sich die Bedeutung des BMI als Maß für eine Malnutrition nicht unmittelbar, da der mittlere BMI der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie VX16-809-121 sowohl zu Therapiebeginn als auch nach 48 Wochen Behandlung im Normalbereich liegt.

MRT-Scores: Global Chest Score, Morphological Chest Score, Perfusion Chest Score

Der pU beschreibt, dass die MRT-Scores Global Chest Score, Morphological Chest Score und Perfusion Chest Score Instrumente zur Beurteilung der strukturellen und funktionellen Lungenveränderungen bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose darstellen. Für die unterschiedlichen Scores werden MRT-Aufnahmen der Lunge nach verschiedenen Parametern (z. B. Anomalien, Bronchiektasen) beurteilt. Jedem Parameter wird in Abhängigkeit des Anteils an betroffenem Lungengewebe ein Wert zugordnet. Aus der Summe der Parameter wird anschließend ein Gesamtscore ermittelt. Der pU schätzt die MRT-Scores als patientenrelevante Endpunkte ein.

Die MRT-Scores beruhen ausschließlich auf Bewertungen mittels bildgebender Verfahren. Relevant für die Nutzenbewertung sind die mit der Veränderung verbundenen für Patientinnen und Patienten spürbaren Symptome, die direkt in der Studie erhoben wurden. Der Endpunkt

wird daher als nicht patientenrelevant eingestuft und für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Endpunkt schwere UEs (Grad 3 oder 4)

Alle in der Studie aufgetretenen UEs wurden von der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt in Schweregrade eingeteilt. Gemäß Studienprotokoll sollte dies nach Möglichkeit unter Einbeziehung der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) erfolgen, wobei berücksichtigt werden sollte, dass die Referenzbereiche der CTCAE unter Umständen nicht auf Kinder übertragbar sind. In Modul 4 A gibt der pU an, dass der Schweregrad durch die Prüferärztin bzw. den Prüferarzt beurteilt wurde.

Da abschließend unklar ist, ob die aufgetretenen UEs von der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt oder gemäß CTCAE bewertet wurden, wird der Endpunkt schwere UEs nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Unabhängig davon auf welcher Basis die Einschätzung erfolgte, ist im Studienverlauf nur 1 schweres UE aufgetreten (bevorzugter Begriff [PT] Alaninaminotransferase erhöht).

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte						
		Gesamtmortalität	Pulmonale Exazerbationen	Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^a	Abbruch wegen UEs ^a	Weitere spezifische UEs
VX16-809-121	N	N	N	N	– ^b	H ^c	N	–
<p>a. ohne PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“</p> <p>b. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>c. Die Auswertungen zu SUEs beinhalten zwar nicht den PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“; Es sind jedoch weitere Ereignisse enthalten, die sowohl Nebenwirkung als auch Symptomatik der Grunderkrankung sein können.</p> <p>BSC: Best supportive Care; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen und Abbruch wegen UEs

wird als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt SUEs wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse als hoch eingeschätzt.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die vorliegende Nutzenbewertung 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. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher reduziert. Auf Basis der Studie VX16-809-121 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Lumacaftor/Ivacaftor + BSC mit Placebo + BSC bei Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabellen zu häufigen UEs und häufigen SUEs sind in Anhang C dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich:
Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Anzahl Ereignisse nE (nE/Patienten- jahre) ^a	N	Anzahl Ereignisse nE (nE/Patienten- jahre) ^a	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert
VX16-809-121					
Morbidität					
pulmonale Exazerbationen	35	26 (0,75)	16	19 (1,17)	k. A.
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	35	5 (0,14)	16	1 (0,06)	k. A.
	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
pulmonale Exazerbationen	35	15 (42,9)	16	10 (62,5)	0,69 [0,40; 1,18]; 0,170
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	35	5 (14,3)	16	1 (6,3)	2,29 [0,29; 18,00]; 0,432
<p>a. Der pU berechnet die Ereignisrate (nE/Patientenjahre) aus der Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre (Summe der Beobachtungsdauer aller in die Analyse eingegangenen Patientinnen und Patienten in Tagen geteilt durch 336).</p> <p>b. generalisiertes lineares Modell unter Verwendung der Binomialverteilung und einer log-link-Funktion</p> <p>BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; nE: Anzahl der Ereignisse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
VX16-809-121					
Mortalität					
Gesamtmortalität	35	0 (0)	16	0 (0)	–
Nebenwirkungen					
UEs ^a (ergänzend dargestellt)	35	34 (97,1)	16	16 (100)	–
SUEs ^a	35	4 (11,4)	16	1 (6,3)	1,83 [0,22; 15,08]; 0,733 ^b
Abbruch wegen UEs ^a	35	0 (0)	16	0 (0)	–
a. ohne PT „Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“					
b. p-Wert: eigene Berechnung (unbedingter exakter Test [CSZ-Methode nach [19]])					
BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; nE: Anzahl der Ereignisse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.4.2).

Mortalität

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

Operationalisierung

In der Studie VX16-809-121 wurde eine pulmonale Exazerbation definiert als die Notwendigkeit einer neuen oder veränderten Antibiotikatherapie (intravenös, inhalativ oder oral) und das Auftreten von ≥ 1 Kriterium der Liste A oder ≥ 2 Kriterien der Liste B innerhalb von drei Tagen vor Beginn der Antibiotikabehandlung.

Liste A

- Abnahme der Lungenfunktion (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde [FEV₁]) um ≥ 10 % vom höchsten Wert in den vorangegangenen 6 Monaten

- Sauerstoffsättigung $< 90\%$ (in geschlossenem Raum) oder $\geq 5\%$ Abnahme im Vergleich zu Baseline
- Neues lobäres Infiltrat oder Atelektase auf dem Röntgenbild des Brustraums
- Hämoptyse

Liste B

- Zunehmende Belastung durch das Atmen oder die Atemfrequenz (≥ 3 Tage)
- Neue oder zunehmende adventitielle Geräusche bei der Lungenuntersuchung (≥ 3 Tage)
- Gewichtsverlust um $\geq 5\%$ im Vergleich zum höchsten Wert oder Abfall über ein Altershauptperzentil in den vorangegangenen sechs Monaten
- Zunehmender Husten (≥ 3 Tage)
- Höhere Anstrengung beim Atmen während körperlicher Anstrengung (≥ 3 Tage)
- Zunehmender Druck auf der Brust oder Veränderung des Sputums (≥ 3 Tage)

Diese Definition der pulmonalen Exazerbationen wird in der vorliegenden Datensituation für die Nutzenbewertung herangezogen.

Der pU unterteilt pulmonale Exazerbationen in 3 Operationalisierungen:

- pulmonale Exazerbationen
- Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen
- mittels intravenösen Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden pulmonale Exazerbationen und die Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen herangezogen, wobei die Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen das Auftreten von schwerwiegenden Exazerbationen abbildet.

Für beide Endpunkte liegen zwar Ergebnisse zur Anzahl der Ereignisse pro Patientenjahr (Ereignisraten) vor, allerdings legt der pU im Dossier keine Auswertungen über die Inzidenzdichten aus einem adäquaten statistischen Modell vor. Analysen, die nicht nur das Auftreten, sondern auch die Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen über den gesamten Studienverlauf berücksichtigen, liegen für die vorliegende Nutzenbewertung daher nicht vor. Der pU legt im Dossier Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis über das relative Risiko vor. In der vorliegenden Datensituation wird davon ausgegangen, dass sich die Ergebnisse der vom pU vorgelegten Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Ereignis nicht relevant von Auswertungen auf Basis der Ereignisraten unterscheiden. Daher werden für die vorliegende Nutzenbewertung die vom pU vorgelegten Auswertungen über das relative Risiko herangezogen.

Ergebnisse

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.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der Studie VX16-809-121 waren gemäß Studienplanung keine Subgruppenanalysen vorgesehen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung legt der pU in seinem Dossier post hoc Subgruppenanalysen zum Merkmal LCI_{2,5} zu Baseline vor, da dies aus seiner Sicht den Schweregrad der Erkrankung der Patientinnen und Patienten widerspiegelt. Der pU verwendet als Trennwert dabei den Median des LCI_{2,5} zu Baseline (8,02). Es bleibt jedoch unklar, ob sich über den LCI_{2,5} mit dem vom pU auf Basis der Studienergebnisse gewählten Trennwert der Schweregrad der Erkrankung adäquat abbilden lässt. Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen zu diesem Merkmal werden daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Der pU legt keine Auswertungen zu weiteren Subgruppenmerkmalen vor.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [20].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. BSC

Endpunktkategorie Endpunkt	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC Ereignisanteil (%) RR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Pulmonale Exazerbationen	42,9 % vs. 62,5 % 0,69 [0,40; 1,18]; p = 0,170	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	14,3 % vs. 6,3 % 2,29 [0,29; 18,00]; p = 0,432	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkt nicht erhoben		
Nebenwirkungen		
SUEs	11,4 % vs. 6,3 % 1,83 [0,22; 15,08]; p = 0,733	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0 % vs. 0 % –	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben.	
BSC: Best supportive Care	

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

Tabelle 17: 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der Studie VX16-809-121 (insbesondere zu den Endpunkten BMI z-Score und Schweißchloridkonzentration) sowie unter Berücksichtigung weiterer Unterlagen (siehe Abschnitt 2.3) in der Gesamtschau einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die zystische Fibrose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU gemäß der Fachinformation [17] korrekt als Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt die Multi-System-Organfunktionsminderung von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose und homozygoter F508del-Mutation und leitet daraus einen hohen, bisher nicht gedeckten medizinischen Bedarf ab, den Lumacaftor/Ivacaftor bei möglichst frühzeitigem Behandlungsbeginn adressiere.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte (siehe Tabelle 18):

Tabelle 18: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Anzahl der Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs ^a davon mit einer Genotypisierung	6463 6394
2	Patientinnen und Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation	2961
3	2 bis 5 Jahre: 9 %	267
4	GKV-Anteil: 88,08 %	235

a. aus dem Deutschen Mukoviszidose-Register
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

- 1) Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zieht der pU den aktuellen Berichtsband 2019 des Deutschen Mukoviszidose-Registers heran [21]. Der Berichtsband 2019 liefert Daten aus 87 Einrichtungen innerhalb Deutschlands zu 6463 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung (Register-Auswertungskollektiv). Der pU zieht daher diese 6463 Patientinnen und Patienten als Ausgangspopulation heran [21]. Davon wurde bei 6394 Patientinnen und Patienten eine Genotypisierung durchgeführt.
- 2) Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen. Hierzu berechnet er zunächst den Anteil an Patientinnen und Patienten, deren Genotypisierung eine homozygote F508del-Mutation ergeben hat (2929 Patientinnen und Patienten) [21], bezogen auf diejenigen, für die eine Genotypisierung durchgeführt wurde (6394 Patientinnen und Patienten) [21]. Diesen Anteil ($2929 / 6394 = 45,81 \%$) multipliziert der pU mit der Patientenzahl des Register-Auswertungskollektivs (6463 Patientinnen und Patienten). Dementsprechend geht der pU von 2961 Patientinnen und Patienten aus, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen.
- 3) Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und 2 bis 5 Jahre alt sind. Hierzu liest der pU 9 % der Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren anhand der Abbildung 2 im Berichtsband 2019 [21] ab. Er nimmt an, dass sich die Altersverteilung auf Patientinnen und Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, übertragen lässt. Dementsprechend ermittelt der pU eine Anzahl von 267 Patientinnen und Patienten, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und zwischen 2 und 5 Jahren alt sind.
- 4) Mit einem GKV-Anteil von 88,08 % [22,23] geht der pU von 235 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus, die eine homozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen und zwischen 2 und 5 Jahren alt sind.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU errechnete Anzahl von 235 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Zwar ist das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist das methodische Vorgehen bezüglich des Schritts 1 nicht adäquat:

Der pU verwendet 6463 Patientinnen und Patienten mit aktueller Einwilligungserklärung und Verlaufsdaten im Register-Auswertungskollektiv im Jahr 2019 [21]. Maßgeblich wäre stattdessen auf die Anzahl aller lebender oder im Referenzjahr verstorbener Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland Bezug zu nehmen. Hierzu sind auch diejenigen zu zählen, für die im Deutschen Mukoviszidose-Register keine Verlaufsdaten und keine aktuellen Einwilligungserklärungen vorliegen. Für diese Grundgesamtheit hat der pU im Rahmen eines früheren Verfahrens nach § 35a Abs. 1 SGB V zu Lumacaftor/Ivacaftor aus dem

Jahr 2015 die Anzahl aller bis zum 31.12.2012 jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten (n = 8042) verwendet [24]. Zwar liegt im Berichtsband 2019 des Deutschen Mukoviszidose-Registers keine Angabe zur Anzahl aller jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten vor. Jedoch ist gemäß der Website des Mukoviszidose e. V. (Mitherausgeber des Berichtsbandes) [25] sowie unter Berücksichtigung der Gesamtbewertung von vorherigen Dossiers im ähnlichen Anwendungsgebiet [26] trotz dort ausgeführter Unsicherheiten von einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen.

Im Rahmen des Verfahrens aus dem Jahr 2019 wurde eine Zahl von ca. 280 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschlossen [2]. Unter Berücksichtigung der aktuellen Anteilswerte insbesondere für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation sowie der 2 bis 5-jährigen und ausgehend von einer Anzahl von 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland, ergeben sich 291 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht unter Annahme einer gleichbleibenden Inzidenz und langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten von einem leichten Anstieg der Prävalenz aus.

Für die Jahre 2021 bis 2025 geht der pU von einer jährlichen Steigerung der Zahl der im Register registrierten Betroffenen von etwa 4,8 % aus. Diese Steigerung basiert auf der Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen im Deutschen Mukoviszidose-Register der Jahre 2015 bis 2019 [21,27,28] errechnet hat.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 19 in Verbindung mit Tabelle 20.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie für an zystischer Fibrose erkrankte Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit homozygoter F508del-Mutation festgelegt. 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 [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet. Die Kosten von BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt werden, zusätzlich BSC erhalten. Dadurch fallen bei der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor zusätzliche Kosten für BSC an. Im Folgenden werden nur die Kosten von Lumacaftor/Ivacaftor bewertet. Die Kosten von BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Lumacaftor/Ivacaftor entsprechen der Fachinformation [17].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Lumacaftor/Ivacaftor entsprechen der Fachinformation [17].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Lumacaftor/Ivacaftor geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2021 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für Lumacaftor/Ivacaftor keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für Lumacaftor/Ivacaftor betragen 148 415,91 €. Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen ausschließlich die Arzneimittelkosten. Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass sukzessive alle noch infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt werden könnten. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation [17] ergeben sowie zu Therapieabbrüchen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Lumacaftor/Ivacaftor ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind dabei Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: 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.</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>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Lumacaftor/Ivacaftor	Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	235	Die Angaben des pU stellen eine Unterschätzung dar, da der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit aktueller Einwilligungserklärung und Verlaufsdaten im Register-Auswertungskollektiv in der Herleitung verwendet.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Lumacaftor/Ivacaftor	Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	148 415,91	0	0	148 415,91	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Lumacaftor/Ivacaftor pro Patientin bzw. Patient sind plausibel.
BSC		patientenindividuell unterschiedlich				Die Angaben des pU sind plausibel.
a. Angaben des pU BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die folgenden Angaben sind der deutschen Summary of Product Characteristics (SmPC) für Orkambi® entnommen:

4.1 Anwendungsgebiete

Orkambi Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Orkambi sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung der CF verordnet werden. Wenn der Genotyp des Patienten nicht bekannt ist, ist das Vorliegen der F508del-Mutation auf beiden Allelen des CFTR-Gens mithilfe einer genauen und validierten Genotypisierungsmethode zu bestätigen.

Dosierung

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Orkambi bei Patienten ab 2 Jahren

Alter	Orkambi-Dosis	Gesamttagesdosis
2 bis 5 Jahre, mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg	Ein Beutel Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg alle 12 Stunden	Lumacaftor 200 mg/ Ivacaftor 250 mg
2 bis 5 Jahre, mit einem Körpergewicht von 14 kg oder mehr	Ein Beutel Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg alle 12 Stunden	Lumacaftor 300 mg/ Ivacaftor 376 mg
6 Jahre oder älter	Nähere Einzelheiten siehe Fachinformation zu Orkambi Tabletten	

Mit der Behandlung kann an jedem beliebigen Tag der Woche begonnen werden. Das Arzneimittel sollte mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden. Eine fetthaltige Mahlzeit oder eine fetthaltige Zwischenmahlzeit ist direkt vor oder direkt nach der Dosis einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Vergessene Dosis

Sind seit der ausgelassenen Dosis weniger als 6 Stunden vergangen, sollte die vorgesehene Dosis mit einer fetthaltigen Mahlzeit nachgeholt werden. Sind mehr als 6 Stunden vergangen, ist der Patient anzuweisen, bis zur nächsten vorgesehenen Dosis zu warten. Es

darf nicht die doppelte Dosis eingenommen werden, um die vergessene Dosis auszugleichen.

Gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Inhibitoren

Wenn bei Patienten, die aktuell Orkambi einnehmen, eine Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren begonnen wird, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings muss bei Patienten, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, bei der Einleitung der Behandlung in der ersten Behandlungswoche eine Dosisreduktion auf einen Beutel jeden zweiten Tag (Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg; Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von 14 kg oder mehr) vorgenommen werden, um die Induktionswirkung von Lumacaftor im Steady State zu berücksichtigen. Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen.

Wenn die Behandlung länger als eine Woche unterbrochen und dann wieder aufgenommen wird, während der Patient starke CYP3A-Inhibitoren einnimmt, ist die Dosis in der ersten Behandlungswoche nach Wiederaufnahme der Therapie auf einen Beutel jeden zweiten Tag reduziert werden (Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg; Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von 14 kg oder mehr). Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) wird eine reduzierte Dosis empfohlen.

Zur Anwendung des Arzneimittels bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erfahrungen vor, die Exposition ist voraussichtlich jedoch höher als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Daher ist Orkambi nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung der Behandlung mit Vorsicht in einer reduzierten Dosis anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Zu Dosisanpassungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Empfehlungen für die Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Einschränkung der Leberfunktion	Dosisanpassung	Gesamttagesdosis
Leicht eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A)	Keine Dosisanpassung	<p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht < 14 kg</u></p> <p>200 mg Lumacaftor + 250 mg Ivacaftor</p> <p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg</u></p> <p>300 mg Lumacaftor + 376 mg Ivacaftor</p>
Mittelschwer eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)	1 Beutel jeden Morgen und 1 Beutel jeden zweiten Abend	<p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht < 14 kg</u></p> <p>Tag 1: 200 mg Lumacaftor + 250 mg Ivacaftor</p> <p>Tag 2: 100 mg Lumacaftor + 125 mg Ivacaftor</p> <p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg</u></p> <p>Tag 1: 300 mg Lumacaftor + 376 mg Ivacaftor</p> <p>Tag 2: 150 mg Lumacaftor + 188 mg Ivacaftor</p>
Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)	1 Beutel pro Tag oder weniger häufig	<p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem Körpergewicht < 14 kg</u></p> <p>100 mg Lumacaftor + 125 mg Ivacaftor</p> <p><u>Für Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren und mit einem</u></p>

Einschränkung der Leberfunktion	Dosisanpassung	Gesamttagesdosis
		<p><u>Körpergewicht ≥ 14 kg</u></p> <p>150 mg Lumacaftor + 188 mg Ivacaftor</p>

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi bei Kindern unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

Der gesamte Inhalt jedes Beutels Granulat ist mit einem Teelöffel (5 ml) einer altersgerecht zubereiteten weichen Speise oder Flüssigkeit zu vermischen und vollständig zu verzehren. Beispiele für altersgerechte weiche Speisen oder Flüssigkeiten sind püriertes Obst, aromatisierter Joghurt, Milch oder Fruchtsaft. Die Speise oder Flüssigkeit darf höchstens Raumtemperatur haben. Die Mischung ist nachweislich eine Stunde lang stabil und ist daher innerhalb dieses Zeitraums einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. “

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Vertex Pharmaceuticals. Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 06.12.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/444/#dossier>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre) [online]. 2019 [Zugriff: 22.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3926/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre) [online]. 2019 [Zugriff: 22.11.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5938/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_TrG.pdf.
4. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
6. Bower JK, Tian S, Zahigian R et al. Disease progression in F508del homozygous (F/F) persons with cystic fibrosis treated with lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA): interim results of a long-term safety study using data from the US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR). *Journal of Cystic Fibrosis, Workshops 2020*; 19S2(WS13.1): S1-S36.
7. Hoppe JE, Chilvers M, Ratjen F et al. Long-term safety of lumacaftor-ivacaftor in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a multicentre, phase 3, open-label, extension study. *Lancet Respir Med* 2021. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00069-2](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00069-2).
8. McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2019; 7(4): 325-335. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30460-0](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30460-0).
9. Iqvia. Analysis of predicted survival in CF patients homozygous for the F508del mutation treated with Orkambi for Germany. Version 2.0. 30.07.2021. 2021.

10. Vertex Pharmaceuticals (Ireland). Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. [Demnächst verfügbar <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/743/#dossier>].
11. Vertex Pharmaceuticals. A Post-authorization Efficacy Study of Orkambi in Children With Cystic Fibrosis Aged 2 Through 5 Years at Therapy Initiation, study VX18-809-128; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2020.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 06.12.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-13_lumacaftor-ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
13. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001; 153(4): 345-352. <https://dx.doi.org/10.1093/aje/153.4.345>.
14. Vertex Pharmaceuticals. An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study With a Long-term, Open-label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del; study VX16-809-121; clinical study report [unveröffentlicht]. 2021.
15. Vertex Pharmaceuticals. An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double blind, Placebo controlled Study With a Long term, Open label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del [online]. [Zugriff: 29.10.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003761-99.
16. Vertex Pharmaceuticals. A Study to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del [online]. 2021 [Zugriff: 29.10.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625466>.
17. Vertex. Orkambi 100 mg/125 mg Granulat im Beutel; Orkambi 150 mg/188 mg Granulat im Beutel [online]. 2020 [Zugriff: 23.11.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Husemann K, Kohlhäufel M. Lung clearance index - Messung und Anwendung. *Der Pneumologe* 2015; 12(6): 490-499.
19. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.

21. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019. 2020.
22. Bmg. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln_KF21Bund_März 2021 [online]. 2021 [Zugriff: 01.06.2021].
23. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011_Bevölkerungsstand zum 30.09.2020 [online]. 2021 [Zugriff: 01.06.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / Ivacaftor – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 06.12.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/G15-14_Lumacaftor-Ivacaftor_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
25. Mukoviszidose - Bundesverband Cystische Fibrose. Was ist Mukoviszidose / Cystische Fibrose? [online]. 2021 [Zugriff: 02.11.2021]. URL: <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation) – Addendum zu den Aufträgen G20-18, G20-20, A20-77, A20-83 [online]. 2021 [Zugriff: 06.12.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-03_ivacaftor_addendum-zu-den-auftraegen-g20-18-g20-20-a20-77-a20-83_v1-0.pdf.
27. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok j. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017 [online]. 2018. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2017.pdf.
28. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(lumacaftor OR VX-809) AND (ivacaftor OR VX-770)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(lumacaftor* OR VX-809 OR VX809) AND (ivacaftor* OR VX-770 OR VX770)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(lumacaftor OR VX-809 OR VX809 OR VX 809) AND (ivacaftor OR VX-770 OR VX770 OR VX 770)

Anhang B Ergebnisse für die Endpunkte LCI_{2,5} und BMITabelle 22: Ergebnisse für die Endpunkte LCI_{2,5} und BMI (stetig), ergänzende Darstellung – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SE)	
VX16-809-121							
Morbidität							
LCI _{2,5} (absolute Veränderung)	35	8,86 (2,01)	-0,38 (0,22) ^b	16	8,97 (2,42)	0,32 (0,32) ^b	-0,70 [-1,48; 0,07]; 0,075 ^c
BMI ([kg/m ²], absolute Veränderung)	32	15,41 (1,28)	0,07 (0,65) ^d	16	15,77 (1,49)	-0,36 (0,61) ^d	0,43 [0,04; 0,82]; 0,033 ^e
BMI (altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung)	32	-0,25 (1,14)	0,17 (0,10) ^f	16	0,06 (1,03)	-0,24 (0,15) ^f	0,41 [0,05; 0,77]; 0,027 ^g
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. mittlere Änderung bis Woche 48: MW (SE) aus MMRM</p> <p>c. MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf (bis Woche 48) gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar</p> <p>d. Änderung zu Woche 48: MW (SD) deskriptiv</p> <p>e. eigene Berechnung aus Angaben zur Änderung zu Woche 48</p> <p>f. Änderung zu Woche 48: MW (SE) aus MMRM</p> <p>g. MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderung von Studienbeginn zu Woche 48 dar</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; LCI: Lung Clearance Index; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für Systemorganklasse (SOCs) und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt keine Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben, da keine Ereignisse aufgetreten sind.

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC N = 35	Placebo + BSC N = 16
SOC^b		
PT^b		
VX16-809-121		
Gesamtrate UEs	34 (97,1)	16 (100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	31 (89)	16 (100)
Nasopharyngitis	22 (63)	8 (50)
Rhinitis	9 (26)	6 (38)
Gastroenteritis	3 (9)	2 (13)
Infektion der oberen Atemwege	1 (3)	3 (19)
Träger einer bakteriellen Erkrankung	0 (0)	2 (13)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (46)	8 (50)
Abdominalschmerz	7 (20)	2 (13)
Obstipation	4 (11)	0 (0)
Diarrhö	4 (11)	1 (6)
Erbrechen	2 (6)	2 (13)
Schmerzen Oberbauch	1 (3)	2 (13)
Stuhl hell	0 (0)	2 (13)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (46)	11 (69)
Husten	10 (29)	5 (31)
Epistaxis	2 (6)	2 (13)
Dyspnoe	1 (3)	2 (13)
Nasenpolypen	1 (3)	2 (13)
Nasenverstopfung	0 (0)	4 (25)
Husten mit Auswurf	0 (0)	2 (13)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (20)	4 (25)
Fieber	6 (17)	3 (19)
Untersuchungen	7 (20)	3 (19)
Pseudomonas-Test positive	1 (3)	2 (13)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (17)	2 (13)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (17)	1 (6)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (9)	2 (13)
Kopfschmerz	3 (9)	2 (13)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind; ohne PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“		
b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen		

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC N = 35	Placebo + BSC N = 16
SOC ^b PT ^b		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC N = 35	Placebo + BSC N = 16
SOC ^b PT ^b		
VX16-809-121		
Gesamtrate SUEs	4 (11,4)	1 (6,3)
Gastrointestinal disorders ^c	3 (8,6)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0)	1 (6,3)
Lung infiltration	0 (0)	1 (6,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind; ohne PT „Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“		
b. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
c. beinhaltet folgende PTs: Constipation, Haematemesis, Intussusception		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Anhang D Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Wagner, TOF	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?