

IQWiG-Berichte – Nr. 620

# **Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose) –**

## **Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

### **Dossierbewertung**

Auftrag: A18-08  
Version: 1.0  
Stand: 27.04.2018

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

01.02.2018

**Interne Auftragsnummer:**

A18-08

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Julia Kalenski
- Elena Bardach
- Lars Beckmann
- Tatjana Hermanns
- Stefan Kobza
- Min Ripoll
- Volker Vervölgyi
- Natalia Wolfram

**Schlagwörter:** Lumacaftor, Ivacaftor, Zystische Fibrose, Nutzenbewertung, NCT02514473

**Keywords:** Lumacaftor, Ivacaftor, Cystic Fibrosis, Benefit Assessment, NCT02514473

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	11
2.3.2 Studiencharakteristika .....	11
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>20</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	20
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	21
2.4.3 Ergebnisse .....	23
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	29
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>30</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	30
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	32
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>33</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>35</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A, Abschnitt 3.1).....	35
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A) .....	35
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	35
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	36
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	39
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	39
2.7.2.3.2 Studienpool .....	40
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	40

2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	40
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial .....	41
2.7.2.4.3	Ergebnisse .....	42
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	48
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	48
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	48
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	48
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	48
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	49
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	50
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	50
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	50
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	50
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	50
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>52</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>52</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	52
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	52
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	52
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	55
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>55</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	56
3.2.2	Verbrauch .....	56
3.2.3	Kosten.....	57
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	57
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	57
3.2.6	Versorgungsanteile .....	58

3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	58
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	59
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	59
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	59
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	59
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	60
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	60
5	Literatur .....	65
	Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....	69
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	73

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
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 .....	9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor .....	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST .....	11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST .....	12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST .....	13
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST .....	14
Tabelle 9: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation ( $\geq 15\%$ in mindestens 1 Studienarm), direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST .....	16
Tabelle 10: Wechsel der Basistherapie im Studienverlauf, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST .....	17
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST .....	19
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST .....	21
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST .....	22
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST .....	24
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST .....	25
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST .....	31
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lumacaftor/Ivacaftor + BST im Vergleich zu Placebo + BST .....	32
Tabelle 18: Lumacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	33
Tabelle 19: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	53
Tabelle 20: Lumacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	59
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	59
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient .....	60

Tabelle 23: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5$ % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST .....	69
Tabelle 24: Alle SUEs (in der SOC oder im PT in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST .....	71
Tabelle 25: Alle Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST ....	72



## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best supportive Care
CF	zystische Fibrose
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
FEV <sub>1</sub>	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
IPD	individuelle Patientendaten
LCI	Lung Clearance Index (Maß für die Beurteilung der Ventilationsinhomogenität der Lunge, der mittels des Gasauswaschtests ermittelt wird) Eine nach der Abkürzung stehende tiefgestellte Zahl gibt die Zielkonzentration des Markergases an.
MID	Minimal important Difference
MMRM	gemischtes Modell mit wiederholten Messungen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
UE	unerwünschtes Ereignis

## **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 der Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2018 übermittelt.

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.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte 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 umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

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 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) 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](http://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

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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 G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.02.2018 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind.

Tabelle 2 zeigt die zu bewertende Indikation und die vom G-BA hierzu festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie]), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CF: Cystic Fibrosis (zystische Fibrose); CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt bestmögliche symptomatische Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Therapeutische Maßnahmen, die der G-BA unter der bestmöglichen symptomatischen Therapie konkretisiert, erwähnt der pU jedoch nicht.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Dabei wird in den Studien die Umsetzung der bestmöglichen symptomatischen Therapie (entsprechend der Festlegung des G-BA) überprüft.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

## **Ergebnisse**

In die Nutzenbewertung wird die randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Studie VX14-809-109 eingeschlossen. In diese Studie wurden Kinder im Alter zwischen 6 und (einschließlich) 11 Jahren mit einer CF untersucht, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Insgesamt wurden in die Studie 206 Kinder in einem Verhältnis 1:1 randomisiert eingeschlossen, davon 104 in den Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und 102 in den Placeboarm. Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Körpergewicht ( $< 25$  kg versus  $\geq 25$  kg) und dem Anteil des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde am standardisierten Normalwert in Prozent ( $FEV_1\%$ ) ( $< 90\%$  versus  $\geq 90\%$ ). Die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor beziehungsweise Placebo erfolgte jeweils zusätzlich zur Basistherapie. Die Dosierung von Lumacaftor/Ivacaftor in der Studie erfolgte ohne relevante Abweichungen von der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie war Lung Clearance Index ( $LCI_{2,5}$ ). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Alle Endpunkte mit Ausnahme der Endpunkte zu pulmonalen Exazerbationen wurden maximal 4 Wochen nach der Studienmedikation erhoben. Die Beobachtung der pulmonalen Exazerbationen erfolgte maximal bis zur Woche 24.

### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie***

Der G-BA hat für Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, bestmögliche symptomatische Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der G-BA konkretisiert, dass unter dieser Therapie insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (im Sinne der Heilmittel-Richtlinie), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen, zu verstehen sind.

In der Studie VX14-809-109 wurden die Kinder zu einer Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor beziehungsweise Placebo, jeweils zusätzlich zu der Basistherapie, randomisiert. Gemäß den Studienvorgaben zum Einsatz der Begleitmedikation wurde in der Studie empfohlen, die Basismedikation, auf die die Kinder bereits 4 Wochen vor Randomisierung eingestellt waren, stabil zu halten.

Die verfügbaren Informationen deuten insgesamt darauf hin, dass die Kinder zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine umfassende medikamentöse symptomatische Therapie erhielten (unter anderem Dornase alfa, Natriumchlorid, Pankreatin und Salbutamol sowie Antibiotika, Nahrungsergänzungsmittel / Vitaminpräparate und Kortikosteroide). Im Laufe der Studie haben einige Anpassungen der medikamentösen Therapie, insbesondere in der Antibiotikabehandlung, in der Studie stattgefunden. Es fehlen jedoch genauere Angaben zur Intensivierung der Therapie, wie beispielsweise Erhöhung der Dosierung oder Frequenz der

Anwendung. Auf Basis vorgelegter Studienunterlagen lässt sich zudem nicht prüfen, ob die Physiotherapie, die ebenfalls vom Konzept der symptomatischen Therapie umfasst ist, durchgeführt wurde. Angaben zu diätetischen Maßnahmen finden sich im Dossier des pU ebenfalls nicht.

Zusammenfassend ist unsicher, ob die in der Studie VX14-809-109 eingesetzte Begleitbehandlung eine ausreichende bestmögliche symptomatische Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Diese beschriebenen Unsicherheiten führen 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 zu zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sind. Dennoch fließen diese Unklarheiten in die Beurteilung der Aussagekraft der Ergebnisse mit ein.

### ***Verzerrungspotenzial und zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit***

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte Gesamtmortalität, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, Symptomatik (ergänzend dargestellt über Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised [CFQ-R] – Eltern / Betreuer-Version), gesundheitsbezogene Lebensqualität (ergänzend dargestellt über CFQ-R – Eltern / Betreuer-Version) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte Symptomatik (CFQ-R – Patientenversion) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R – Patientenversion) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) wird das Verzerrungspotenzial nicht bewertet: Bei der Erfassung der SUEs wurden in der Studie pulmonale Exazerbationsereignisse miterhoben. Die genaue Anzahl der SUEs ohne diese Ereignisse ist nicht bekannt.

Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist insgesamt reduziert. Wie oben dargestellt, bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung ungeklärt, ob einige Maßnahmen aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in der Studie umgesetzt wurden. Auf Basis der Studie VX14-809-109 können für alle dargestellten Endpunkte daher maximal Anhaltspunkte, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### ***Ergebnisse***

#### ***Mortalität***

Während der Studie ist kein Kind verstorben. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Morbidität*

- Pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen

Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Symptomatik gemessen über CFQ-R

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der einzelnen Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome des CFQ-R (Patientenversion) unmittelbar bei den Kindern erhoben. Zusätzlich wurde in der Studie der CFQ-R (Eltern / Betreuer-Version) verwendet, der die Einschätzung der Eltern beziehungsweise Betreuer zur Symptomatik über die Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme erfragt. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird primär die Patientenversion des Fragebogens herangezogen. Die Version für Eltern / Betreuer wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

In der Domäne Atmungssystem des CFQ-R (Patientenversion) zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelte Differenz gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Domäne gastrointestinale Symptome des CFQ-R (Patientenversion) zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor. Das Konfidenzintervall für Hedges'  $g$  liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.

Insgesamt ergibt sich für die Symptomdomänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome des CFQ-R (Patientenversion) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dieses Ergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen des CFQ-R (Eltern / Betreuer-Version).

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R*

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der einzelnen Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und soziale Einschränkungen des krankheitsspezifischen Instruments CFQ-R (Patientenversion) unmittelbar bei den Kindern erhoben. Zusätzlich wurde in der Studie der CFQ-R (Eltern / Betreuer-Version) verwendet, die die Einschätzung der Eltern beziehungsweise Betreuer zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität über die Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Schulaktivitäten, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung erfragt. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird



primär die Patientenversion des Fragebogens herangezogen. Die Version für Eltern / Betreuer wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

In einzelnen Domänen des CFQ-R (Patientenversion) zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelte Differenz gegenüber Studienbeginn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R (Patientenversion) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dieses Ergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen des CFQ-R (Eltern / Betreuer-Version).

#### *Nebenwirkungen*

- SUEs

Bei der Erfassung der SUEs wurden die Ereignisse der pulmonalen Exazerbation im relevanten Umfang miterhoben. Um den Einfluss der Miterfassung der Exazerbationsereignisse auf das Ergebnis für den Endpunkt SUEs (ohne Exazerbationsereignisse) zu überprüfen, werden eigene Berechnungen durchgeführt. Auf Basis der Informationen im Studienbericht ergeben sich 5 bis 7 Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 SUE im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und 6 bis 9 Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 SUE im Vergleichsarm. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 SUE unterscheidet sich für verschiedene auf diesen Zahlen beruhenden Szenarien nicht statistisch signifikant voneinander.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

- Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie, 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 Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie.

Zusammenfassend gibt es für die Kinder mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der bestmöglichen symptomatischen Therapie. 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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie]), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CF: Cystic Fibrosis (zystische Fibrose); CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind.

Tabelle 4 zeigt die zu bewertende Indikation und die vom G-BA hierzu festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Patientinnen und Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie]), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CF: Cystic Fibrosis (zystische Fibrose); CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt bestmögliche symptomatische Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie verwendet jedoch hierfür im gesamten Dossier die Bezeichnung Best supportive Care (BSC). Therapeutische Maßnahmen, die der G-BA unter der bestmöglichen symptomatischen Therapie konkretisiert, erwähnt der pU bei seiner Benennung nicht.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Dabei wird in den Studien die Umsetzung der bestmöglichen symptomatischen Therapie (entsprechend der Festlegung des G-BA) überprüft.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. 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:

- Studienliste zu Lumacaftor/Ivacaftor (Stand zum 20.11.2017)
- bibliografische Recherche zu Lumacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 20.11.2017)

- Suche in Studienregistern zu Lumacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 22.11.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Lumacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 07.02.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### 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 + BST vs. Placebo + BST

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
VX14-809-109	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.  
BST: bestmögliche symptomatische Therapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

### 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 + BST vs. Placebo + BST

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
VX14-809-109	RCT, doppelblind, parallel	Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	Lumacaftor/Ivacaftor + BST (N = 104) Placebo + BST (N = 102)	Screening: 4 Wochen (+ 1 Woche für erweiterte Voruntersuchungen)  Behandlung: 24 Wochen  Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal 4 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation	54 Zentren in Nordamerika, Europa und Australien 07/2015–09/2016	primär: LCI <sub>2,5</sub> sekundär: Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, 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>BST: bestmögliche symptomatische Therapie; CF: Cystic Fibrosis (zystische Fibrose); CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; LCI<sub>2,5</sub>: Lung Clearance Index (Zahl der Atemzüge, die benötigt wird, um die Konzentration des Markergases auf 2,5 % der Ausgangskonzentration zu senken); N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
VX14-809-109	Lumacaftor/Ivacaftor 200 mg / 250 mg alle 12 Stunden, oral, innerhalb von 30 Minuten nach einer fetthaltiger Mahlzeit + BST <sup>b</sup>  Medikationsunterbrechungen waren beim Auftreten von Nebenwirkungen erlaubt.  Dosisanpassungen waren nicht erlaubt.	Placebo  + BST <sup>b</sup>	<b>Vorbehandlung</b> <u>nicht erlaubt</u> (14 Tage vor der 1. Dosis der Studienmedikation): ▪ starke CYP3A- Induktoren / Inhibitoren <b>Begleitbehandlung</b> <u>nicht erlaubt</u> : ▪ starke CYP3A-Induktoren <sup>a</sup>
a: CYP3A-Inhibitoren, CYP2C und CYP2B6 Substraten während der Behandlung war der Gebrauch unter der besonderen Achtsamkeit erlaubt			
b: In der Studie wurde in beiden Studienarmen zusätzlich zu Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Placebo Basismedikation gegeben. Es wurde empfohlen, die Basismedikation 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Ende der Beobachtung stabil zu halten.			
BST: bestmögliche symptomatische Therapie; CYP: Cytochrom P450; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Bei der Studie VX14-809-109 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. In die Studie wurden Kinder im Alter zwischen 6 und (einschließlich) 11 Jahren mit einer CF eingeschlossen, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Die Genotypisierung erfolgte während der Screeningphase.

Insgesamt wurden in die Studie 206 Kinder in einem Verhältnis 1:1 randomisiert eingeschlossen, davon 104 in den Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und 102 in den Placeboarm. Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Körpergewicht (< 25 kg versus ≥ 25 kg) und dem Anteil des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV<sub>1</sub> %) (< 90 % versus ≥ 90 %). Die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor beziehungsweise Placebo erfolgte jeweils zusätzlich zur Basistherapie (siehe den Textabschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weiter unten).

Die Patientinnen und Patienten im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm erhielten alle 12 Stunden 2 Tabletten Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg. Dies entspricht den Vorgaben der Fachinformation [3]. Bei der gleichzeitigen Behandlung mit starken CYP3A-Inhibitoren sollte laut Fachinformation in der 1. Behandlungswoche eine Anpassung der Dosis von Lumacaftor/Ivacaftor auf eine Tablette täglich erfolgen, um die Induktionswirkung von Lumacaftor zu berücksichtigen. Eine solche Dosisanpassung war in der Studie nicht vorgesehen. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass es einen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse hat.

Primärer Endpunkt der Studie war Lung Clearance Index (LCI<sub>2,5</sub>). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Alle Endpunkte mit Ausnahme der

Endpunkte zu pulmonalen Exazerbationen wurden maximal 4 Wochen nach der Studienmedikation erhoben. Die Beobachtung der pulmonalen Exazerbationen erfolgte maximal bis zur Woche 24.

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

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

Studie Charakteristika Kategorie	Lumacaftor/Ivacaftor + BST	Placebo + BST
<b>VX14-809-109</b>	N <sup>a</sup> = 103	N <sup>a</sup> = 101
Alter [Jahre], MW (SD)	9 (2)	9 (2)
Geschlecht [w / m], %	61 / 39	57 / 43
BMI [kg/m <sup>2</sup> ], MW (SD)	16,38 (1,7)	16,55 (2,0)
Abstammung, n (%)		
weiß	100 (97,1)	96 (95,0)
andere	3 (2,9)	5 (5,0)
FEV <sub>1</sub> % zu Baseline, n (%)		
< 70 %	10 (9,7)	1 (1,0)
≥ 70 % bis < 90 %	42 (40,8)	47 (46,5)
≥ 90 % bis ≤ 105 %	38 (36,9)	44 (43,6)
> 105 %	12 (11,7)	9 (8,9)
Behandlung vor dem Studieneinschluss <sup>b</sup> , n (%)		
inhalative Antibiotika	20 (19,4)	30 (29,7)
inhalative Bronchodilatoren	85 (82,5)	82 (81,2)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung	67 (65,0)	54 (53,5)
inhalierte Kortikosteroide	38 (36,9)	47 (46,5)
Dornase alfa	88 (85,4)	88 (87,1)
Pseudomonas aeruginosa Infektion innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn, n (%)	44 (42,7)	43 (42,6)
Therapieabbruch, n (%)	6 (5,8)	5 (5,0)
Studienabbruch, n (%)	5 (4,9)	3 (3,0)
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b: Die Behandlung konnte während der Studie weiter verabreicht werden.		
BMI: Body-Mass-Index; BST: bestmögliche symptomatische Therapie; FEV <sub>1</sub> : forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Armen der Studie VX14-809-109 größtenteils ausgewogen. Die Kinder waren im Mittel 9 Jahre alt und zum größten Teil

kaukasischer Abstammung. In beiden Armen wurden mehr Mädchen (ca. 60 %) als Jungen eingeschlossen. Ca. 42 % der Kinder hatten eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* innerhalb von 2 Jahren vor Studienbeginn. Hinsichtlich der inhalativen symptomatischen Vorbehandlung bestanden zwar einzelne Unterschiede, sie deuten jedoch nicht darauf hin, dass in einem der Studienarme Kinder mit einer schwereren Ausprägung der Erkrankung eingeschlossen wurden. Der Anteil der Kinder, die die Therapie oder Studie abgebrochen haben, war insgesamt gering. Über 96 % der Kinder wechselten nach dem Studienende in die 1-armige Follow-up-Studie VX15-809-110.

### **Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der G-BA hat für Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, bestmögliche symptomatische Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der G-BA konkretisiert, dass unter dieser Therapie insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie im Sinne der Heilmittel-Richtlinie), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen, zu verstehen sind.

In der Studie VX14-809-109 wurden die Kinder zu einer Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor beziehungsweise Placebo, jeweils zusätzlich zu der Basistherapie, randomisiert. Der pU gibt im Dossier an, dass während des gesamten Studienzeitraums alle Bestandteile der Basistherapie individuell ergänzt und optimiert werden konnten, wenn es von den Studienärzten der spezialisierten CF-Zentren als notwendig angesehen wurde. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde geprüft, ob die in der Studie gegebene Basistherapie den Vorgaben des G-BA für die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht. Das Ergebnis dieser Prüfung ist nachfolgend erläutert:

Gemäß den Studienvorgaben zum Einsatz der Begleitmedikation wurde in der Studie VX14-809-109 empfohlen, die Basismedikation, auf die die Kinder bereits 4 Wochen vor Randomisierung eingestellt waren, stabil zu halten. Als Einschlusskriterium war zudem definiert, dass über die gesamte Studiendauer die Bereitschaft bestehen musste, auf stabiler CF-Medikation zu bleiben. In der Studie wurde dabei die Anwendung von Medikationen vor der ersten Dosis der Studienmedikation und während der Studie sowie der Wechsel ausgewählter inhalativer Basistherapeutika im Studienverlauf dokumentiert (siehe Tabelle 9 und Tabelle 10).



Tabelle 9: Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung und Begleitmedikation ( $\geq 15\%$  in mindestens 1 Studienarm), direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST

Studie	Lumacaftor/Ivacaftor + BST		Placebo + BST	
	Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung n (%)	Begleitmedikation <sup>a</sup> n (%)	Medikation vor der 1. Gabe der Studienbehandlung n (%)	Begleitmedikation <sup>a</sup> n (%)
<b>VX14-809-109</b>	N = 103	N = 103	N = 101	N = 101
Dornase alfa	88 (85,4)	88 (85,4)	88 (87,1)	89 (88,1)
Natriumchlorid	75 (72,8)	75 (72,8)	68 (67,3)	70 (69,3)
Pankreatin	72 (69,9)	71 (68,9)	78 (77,2)	78 (77,2)
Salbutamol	68 (66,0)	71 (68,9)	66 (65,3)	67 (66,3)
Azithromycin	29 (28,2)	35 (34,0)	32 (31,7)	36 (35,6)
Colecalciferol	25 (24,3)	28 (27,2)	26 (25,7)	27 (26,7)
Omeprazol	25 (24,3)	26 (25,2)	28 (27,7)	29 (28,7)
Pancrelipase	25 (24,3)	26 (25,2)	21 (20,8)	22 (21,8)
Aquadeks (Nahrungsergänzungsmittel)	24 (23,3)	24 (23,3)	32 (31,7)	31 (30,7)
Fluticasonpropionat	23 (22,3)	26 (25,2)	29 (28,7)	31 (30,7)
Macrogol	21 (20,4)	22 (21,4)	28 (27,7)	29 (28,7)
Vitamin D <sup>b</sup>	21 (20,4)	23 (22,3)	18 (17,8)	19 (18,8)
Vitamine <sup>b</sup>	20 (19,4)	21 (20,4)	7 (6,9)	7 (6,9)
Vitamine <sup>b</sup> mit Zink	20 (19,4)	21 (20,4)	19 (18,8)	19 (18,8)
Sulfamethoxazol/ Trimetoprim	7 (6,8)	28 (27,2)	6 (5,9)	27 (26,7)
Tobramycin	14 (13,6)	25 (24,3)	20 (19,8)	35 (34,7)
Paracetamol	3 (2,9)	21 (20,4)	13 (12,9)	34 (33,7)
Ibuprofen	8 (7,8)	18 (17,5)	7 (6,9)	26 (25,7)
Mometasonfuroat	14 (13,6)	16 (15,5)	9 (8,9)	11 (10,9)
Amoxicillin/Clavulansäure	2 (1,9)	19 (18,4)	3 (3,0)	20 (19,8)

a: Fortsetzung oder neuer Erhalt der Medikation bei oder nach der Anfangsdosis des Studienmedikaments bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation

b: nicht anderweitig spezifiziert

BST: bestmögliche symptomatische Therapie; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit der Gabe der jeweiligen Medikation; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Tabelle 10: Wechsel der Basistherapie im Studienverlauf, direkter Vergleich:  
Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST

<b>Studie</b> <b>Art der Basistherapie</b> <b>Behandlung vor dem Studieneinschluss<sup>a</sup></b> <b>Behandlung im Studienverlauf<sup>b</sup></b>	<b>Lumacaftor/Ivacaftor + BST</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo + BST</b> <b>n (%)</b>
<b>VX14-809-109</b>	N <sup>c</sup> = 103	N <sup>c</sup> = 101
<b>Inhalative Antibiotika</b>		
ja, davon	20 (19,4)	30 (29,7)
dauerhaft <sup>d</sup> gegeben	19 (95,0)	28 (93,3)
abgesetzt	1 (5,0)	0
intermittierend <sup>e</sup>	0	2 (6,7)
nein, davon	83 (80,6)	71 (70,3)
dauerhaft <sup>d</sup> gegeben	4 (4,8)	5 (7,0)
intermittierend <sup>e</sup>	5 (6,0)	8 (11,3)
<b>Inhalative Bronchodilatoren</b>		
ja, davon	85 (82,5)	82 (81,2)
dauerhaft <sup>d</sup> gegeben	84 (98,8)	81 (98,8)
abgesetzt	0	1 (1,2)
intermittierend <sup>e</sup>	1 (1,2)	0
nein, davon	18 (17,5)	19 (18,8)
dauerhaft <sup>d</sup> gegeben	1 (5,6)	0
intermittierend <sup>e</sup>	1 (5,6)	2 (10,5)
<b>Inhalierte hypertone Kochsalzlösung</b>		
ja, davon	67 (65,0)	54 (53,5)
dauerhaft <sup>d</sup> gegeben	65 (97,0)	53 (98,1)
abgesetzt	1 (1,5)	0
intermittierend <sup>e</sup>	1 (1,5)	1 (1,9)
nein, davon	36 (35,0)	47 (46,5)
dauerhaft <sup>d</sup> gegeben	2 (5,6)	1 (2,1)
intermittierend <sup>e</sup>	0	2 (4,3)
<b>Inhalierte Kortikosteroide</b>		
ja, davon	38 (36,9)	47 (46,5)
dauerhaft <sup>d</sup> gegeben	38 (100,0)	47 (100,0)
abgesetzt	0	0
intermittierend <sup>e</sup>	0	0
nein, davon	65 (63,1)	54 (53,5)
dauerhaft <sup>d</sup> gegeben	4 (6,2)	1 (1,9)
intermittierend <sup>e</sup>	1 (1,5)	1 (1,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Wechsel der Basistherapie im Studienverlauf, direkter Vergleich:  
Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST (Fortsetzung)

Studie Art der Basistherapie Behandlung vor dem Studieneinschluss <sup>a</sup> Behandlung im Studienverlauf <sup>b</sup>	Lumacaftor/Ivacaftor + BST n (%)	Placebo + BST n (%)
<b>VX14-809-109</b>	N <sup>c</sup> = 103	N <sup>c</sup> = 101
<b>Dornase alfa</b>		
ja, davon	88 (85,4)	88 (87,1)
dauerhaft <sup>d</sup> gegeben	88 (100,0)	88 (100,0)
abgesetzt	0	0
intermittierend <sup>e</sup>	0	0
nein, davon	15 (14,6)	13 (12,9)
dauerhaft <sup>d</sup> gegeben	0	0
intermittierend <sup>e</sup>	0	1 (7,7)
a: %-Zahlen beziehen sich auf die Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten b: %-Zahlen beziehen sich auf die Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie „Behandlung vor dem Studieneinschluss (ja / nein)“ c: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant d: wird in $\geq 25$ % der Behandlungstage angewendet e: wird in $< 25$ % der Behandlungstage angewendet BST: bestmögliche symptomatische Therapie; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie (Behandlung im Studienverlauf); N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus; w: weiblich		

Die Betrachtung der Informationen zu der medikamentösen Begleittherapie vor und nach der ersten Dosis der Studienmedikation (siehe Tabelle 9) zeigt, dass die am häufigsten verwendeten Medikamente für die symptomatische Therapie der CF gegeben wurden. Die symptomatische Therapie umfasste unter anderem Dornase alfa, Natriumchlorid, Pankreatin und Salbutamol sowie Antibiotika, Nahrungsergänzungsmittel / Vitaminpräparate und Kortikosteroide. Es ist dabei sichtbar, dass der größte Anteil der Kinder unter der jeweiligen symptomorientierten Behandlung während der Behandlungsperiode gegenüber der Zeit vor Interventionsbeginn weitgehend stabil blieb beziehungsweise einzelne Kinder diese Therapien im Studienverlauf begannen. Nur bei Antibiotika (beispielsweise Tobramycin oder Sulfamethoxazol/Trimethoprim) sowie Paracetamol und Ibuprofen kam es im Studienverlauf zu einer deutlicheren Zunahme im Anteil der Kinder, die diese Therapien erhielten, im Vergleich zu Studienbeginn. Aus dieser Darstellung lässt sich insgesamt jedoch nicht ableiten, ob und bei wie vielen Kindern die jeweilige Therapie, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz der Anwendung, intensiviert wurde.

Die Kinder, die eine inhalative Basistherapie vor dem Studieneinschluss erhielten (siehe Tabelle 10), haben diese auch im Studienverlauf zum überwiegenden Anteil dauerhaft eingesetzt. Bei einzelnen Kindern wurden die Medikamente abgesetzt oder intermittierend

gegeben. Auch auf Basis dieser Darstellung lässt sich nicht beurteilen, ob und bei wie vielen dieser Kinder die Therapie während der Studie, zum Beispiel im Sinne einer Erhöhung der Frequenz der Anwendung, intensiviert wurde. Es ist jedoch sichtbar, dass inhalative Therapien bei einigen Kindern neu eingeführt wurden.

Diese Angaben deuten insgesamt darauf hin, dass die Kinder zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine umfassende medikamentöse symptomatische Therapie erhielten und dass einige Anpassungen der medikamentösen Therapie, insbesondere in der Antibiotikabehandlung, in der Studie stattgefunden haben. Es fehlen jedoch genauere Angaben zur Intensivierung der Therapie. Eine mögliche Intensivierung kann beispielsweise eine Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz der Anwendung umfassen. Auch lässt sich die Umsetzung einiger Maßnahmen, die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sind, nicht beurteilen. Es kann auf Basis vorgelegter Studienunterlagen nicht geprüft werden, ob die Physiotherapie, die ebenfalls vom Konzept der symptomatischen Therapie umfasst ist, durchgeführt wurde. Angaben zu diätischen Maßnahmen finden sich im Dossier des pU ebenfalls nicht.

Zusammenfassend ist unsicher, ob die in der Studie VX14-809-109 eingesetzte Begleitbehandlung eine ausreichende bestmögliche symptomatische Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Diese Unsicherheiten führen 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 zu zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sind. Dennoch fließen die beschriebenen Unklarheiten in die Beurteilung der Aussagekraft der Ergebnisse mit ein (siehe Abschnitt 2.4.2).

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:  
Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
VX14-809-109	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

BST: bestmögliche symptomatische Therapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie VX14-809-109 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
  - Gesamtmortalität
- Morbidität
  - pulmonale Exazerbationen
  - Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen
  - Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des Instrumentes Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R) – Patientenversion (die entsprechenden Domänen der Eltern / Betreuer-Version werden ergänzend dargestellt)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand der Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Instrumentes CFQ-R – Patientenversion (die entsprechenden Domänen der Eltern / Betreuer-Version werden ergänzend dargestellt)
- 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 4A) unter anderem weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST

Studie	Endpunkte								
	Gesamtmortalität	Pulmonale Exazerbationen	Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen	Symptomatik (CFQ-R – Patientenversion)	ergänzend dargestellt: Symptomatik (CFQ-R – Eltern / Betreuer-Version)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R – Patientenversion)	ergänzend dargestellt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R – Eltern / Betreuer-Version)	SUEs	Abbruch wegen UEs
VX14-809-109	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja <sup>a</sup>	ja
a: Bei Erfassung der SUEs wurden pulmonale Exazerbationsereignisse miterhoben, zum Umgang mit dem Endpunkt siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 BST: bestmögliche symptomatische Therapie; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus									

## 2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST

Studie	Studien-ebene	Endpunkte								
		Gesamtmortalität	Pulmonale Exazerbationen	Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen	Symptomatik (CFQ-R – Patientenversion)	ergänzend dargestellt: Symptomatik (CFQ-R – Eltern / Betreuer-Version)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R – Patientenversion)	ergänzend dargestellt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R – Eltern / Betreuer-Version)	SUEs	Abbruch wegen UEs
VX14-809-109	N	N	N	N	H <sup>a</sup>	N	H <sup>a</sup>	N	- <sup>b</sup>	N
a: hoher Anteil an Patientinnen und Patienten (ca. 25 % in beiden Therapiearmen), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden b: Bei der Erfassung der SUEs wurden pulmonale Exazerbationsereignisse miterhoben, zum Umgang mit diesem Endpunkt siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 BST: bestmögliche symptomatische Therapie; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus										

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, Symptomatik (ergänzend dargestellt über CFQ-R – Eltern / Betreuer-Version), gesundheitsbezogene Lebensqualität (ergänzend dargestellt über CFQ-R – Eltern / Betreuer-Version) und Abbruch wegen UEs wird – in der Übereinstimmung mit der Einschätzung des pU – als niedrig eingestuft.

Für die Endpunkte Symptomatik (CFQ-R – Patientenversion) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R – Patientenversion) wird das Verzerrungspotenzial entgegen der Einschätzung des pU als hoch eingestuft. Für die Endpunkte Symptomatik (CFQ-R – Patientenversion) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (CFQ-R – Patientenversion) ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial aus dem hohen Anteil an Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden.

Bei der Erfassung der SUEs wurden pulmonale Exazerbationsereignisse in relevantem Umfang miterhoben (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Die exakte Anzahl an SUEs ohne Exazerbationen ist unbekannt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SUEs wird daher nicht bewertet. Der pU geht von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt SUEs aus.

Eine ausführliche Begründung zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials befindet sich in Abschnitt 2.7.2.4.2

### **Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit**

Wie in Abschnitt 2.3.2 erläutert, bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung ungeklärt, ob einige Maßnahmen aus der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in der Studie umgesetzt wurden. Es lässt sich nicht beurteilen, ob bei den Kindern Physiotherapie angewendet wurde und alle mögliche diätetische Maßnahmen ausgeschöpft wurden. Die genauen Angaben zur Intensivierung der symptomatischen Therapie fehlen ebenfalls. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist aus diesem Grund reduziert. Auf Basis der Studie VX14-809-109 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

### **2.4.3 Ergebnisse**

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Lumacaftor/Ivacaftor mit der bestmöglichen symptomatischen Therapie bei Kindern mit CF zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.



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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lumacaftor/Ivacaftor + BST		Placebo + BST		Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BST RR [95 %-KI] bzw. Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) bzw. Ereignisse $n_E$ / Patientenjahre	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) bzw. Ereignisse $n_E$ / Patientenjahre	
<b>VX14-809-109</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	103	0 (0)	101	0 (0)	–
<b>Morbidität</b>					
pulmonale Exazerbationen	103	24 / 50,0	101	18 / 49,8	1,33 [0,70; 2,53]; 0,386 <sup>a</sup>
Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen	103	8 / 50,0	101	6 / 49,8	1,33 [0,44; 3,99]; 0,608 <sup>a</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	103	98 (95,1)	101	98 (97,0)	–
SUEs <sup>b</sup>	103	k. A.	101	k. A.	–
Abbruch wegen UEs	103	3 (2,9)	101	2 (2,0)	1,45 [0,25; 8,40] <sup>c</sup> ; 0,671
<p>a: Rate Ratio, KI und p-Wert aus einem negativen Binomialmodell, adjustiert bezüglich Gewicht (&lt; 25 kg vs. ≥ 25 kg) und FEV<sub>1</sub> % (&lt; 90 vs. ≥ 90), log(Studienzeit) als Offset</p> <p>b: Bei der Erfassung der SUEs wurden Exazerbationsereignisse miterhoben (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Eigene Berechnungen der SUEs ohne Erfassung der Exazerbationsereignisse ergeben 5–7 Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 SUE im Interventionsarm und 6–9 Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 SUE im Vergleichsarm. Diese Berechnungen ergeben keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>c: RR, KI und p-Wert aus einem generalisiertem linearen Modell, stratifiziert für Gewicht (&lt; 25 kg vs. ≥ 25 kg) und FEV<sub>1</sub> % (&lt; 90 vs. ≥ 90)</p> <p>BST: bestmögliche symptomatische Therapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; <math>n_E</math>: Anzahl von Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; FEV<sub>1</sub> %: forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lumacaftor/Ivacaftor + BST			Placebo + BST			Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	MD <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<b>VX14-809-109</b>							
<b>Morbidity</b>							
Symptomatik (CFQ-R – Patientenversion, Domänen zur Symptomatik)							
Atmungssystem	76	78,68 (13,95)	5,04 (10,08)	78	77,14 (15,46)	3,42 (12,42)	2,50 [-0,14; 5,14]; 0,063
gastrointestinale Symptome	76	71,00 (26,13)	9,18 (20,55)	77	68,40 (25,87)	5,30 (21,76)	5,32 [1,04; 9,60]; 0,015 Hedges' g: 0,36 [0,04; 0,68]
ergänzend dargestellt: Symptomatik (CFQ-R – Eltern / Betreuer-Version, Domänen zur Symptomatik)							
Atmungssystem	102	82,07 (14,89)	1,18 (11,12)	99	82,19 (15,27)	-0,33 (13,50)	1,29 [-1,17; 3,75]; 0,302
gastrointestinale Symptome	102	73,89 (19,54)	2,38 (14,04)	99	74,78 (15,14)	2,06 (12,72)	0,01 [-2,92; 2,95]; 0,992
Gewichts- probleme	102	60,84 (40,27)	7,41 (29,35)	99	60,33 (35,67)	4,38 (22,13)	3,53 [-2,02; 9,08]; 0,211
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
CFQ-R – Patientenversion, Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität							
körperliches Wohlbefinden	76	83,72 (15,83)	1,67 (12,73)	78	81,70 (19,14)	2,15 (14,73)	0,33 [-3,46; 4,11]; 0,865
Gefühlslage	76	76,08 (12,42)	5,84 (9,31)	78	74,20 (14,28)	5,19 (9,74)	1,75 [-0,54; 4,04]; 0,133
Körperbild	76	87,52 (20,63)	4,02 (11,17)	78	87,32 (17,15)	4,97 (12,12)	-0,81 [-3,59; 1,97]; 0,565
Essstörungen	76	78,79 (21,19)	4,13 (16,04)	78	78,06 (22,22)	3,63 (14,18)	0,70 [-3,28; 4,69]; 0,727
Therapiebelastung	76	74,89 (19,53)	4,32 (15,45)	78	75,36 (16,48)	0,98 (15,08)	3,08 [-1,17; 7,33]; 0,154
soziale Einschränkungen	76	70,25 (14,04)	1,96 (10,97)	78	69,59 (15,96)	0,97 (10,71)	1,49 [-1,56; 4,53]; 0,336

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Lumacaftor/Ivacaftor + BST			Placebo + BST			Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST
	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N <sup>a</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	MD <sup>b</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<b>VX14-809-109</b>							
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
ergänzend dargestellt: CFQ-R – Eltern / Betreuer-Version, Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität							
körperliches Wohlbefinden	102	89,90 (13,97)	-0,19 (10,65)	98	88,88 (12,53)	-1,15 (10,25)	1,36 [-1,20; 3,92]; 0,296
Vitalität	102	74,21 (13,37)	0,86 (10,67)	98	74,27 (12,50)	-0,01 (10,60)	0,90 [-1,60; 3,39]; 0,480
Gefühlslage	102	85,57 (13,82)	1,72 (9,23)	98	85,93 (11,94)	0,51 (9,55)	1,10 [-1,00; 3,19]; 0,304
Schulaktivitäten	102	76,70 (24,23)	2,16 (14,21)	98	78,00 (22,56)	1,44 (16,58)	0,56 [-2,89; 4,02]; 0,748
Körperbild	102	77,13 (24,04)	4,94 (15,41)	98	77,28 (22,91)	3,79 (16,35)	1,18 [-2,54; 4,90]; 0,532
Essstörungen	102	71,84 (28,30)	2,17 (17,81)	98	73,67 (25,97)	0,85 (16,76)	0,93 [-3,28; 5,14]; 0,663
Therapiebelastung	102	57,17 (21,47)	4,38 (13,68)	98	54,44 (20,32)	4,21 (13,27)	0,87 [-2,68; 4,43]; 0,628
subjektive Gesundheits- einschätzung	102	80,47 (17,63)	-1,61 (11,29)	98	74,89 (16,68)	0,50 (13,63)	-0,18 [-3,32; 2,96]; 0,910
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: MMRM, adjustiert nach Körpergewicht (< 25 kg vs. ≥ 25 kg) und FEV <sub>1</sub> % (< 90 vs. ≥ 90) zum Screening-Zeitpunkt und Baseline CFQ-R Score.							
BST: bestmögliche symptomatische Therapie; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV <sub>1</sub> : forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus							

Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist wie in Abschnitt 2.4.2 dargestellt reduziert. Auf Basis der verfügbaren Daten werden daher für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet.

## **Mortalität**

### ***Gesamtmortalität***

Während der Studie ist kein Kind verstorben. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU beschreibt ebenfalls, dass während der Studie keine Todesfälle berichtet wurden.

## **Morbidität**

### ***Pulmonale Exazerbationen***

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### ***Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen***

Für den Endpunkt Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### ***Symptomatik gemessen über CFQ-R***

Endpunkte der Symptomatik wurden mittels der einzelnen Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome des krankheitsspezifischen Instruments CFQ-R (Patientenversion) unmittelbar bei den Kindern erhoben. Zusätzlich wurde in der Studie die Eltern / Betreuer-Version des CFQ-R verwendet, die die Einschätzung der Eltern beziehungsweise Betreuer zur Symptomatik über die Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme erfragt. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird primär die Patientenversion des Fragebogens herangezogen. Die Version für Eltern / Betreuer wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

In der Domäne Atmungssystem des CFQ-R (Patientenversion) zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelte Differenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gegenüber Studienbeginn. In der Domäne gastrointestinale Symptome des CFQ-R (Patientenversion) zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor. Das Konfidenzintervall für Hedges' g liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist.

Insgesamt ergibt sich für die Symptomdomänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome des CFQ-R (Patientenversion) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dieses Ergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen des CFQ-R (Eltern / Betreuer-Version). Für die einzelnen Symptomdomänen des CFQ-R (Eltern / Betreuer-Version) zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelte Differenz gegenüber Studienbeginn jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Einschätzung weicht zum Teil von der Einschätzung des pU ab. Der pU leitet für die Domänen gastrointestinale Symptome des Instrumentes CFQ-R (Patientenversion), die er zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zählt, einen Hinweis auf geringen Zusatznutzen ab. Auf Basis einer Subgruppenanalyse leitet er zudem für das Merkmal Geschlecht für Jungen einen Hinweis auf geringen Zusatznutzen für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R (Eltern / Betreuer-Version) ab.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der einzelnen Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und soziale Einschränkungen des krankheitsspezifischen Instruments CFQ-R (Patientenversion) unmittelbar bei den Kindern erhoben. Zusätzlich wurde in der Studie die Eltern / Betreuer-Version des CFQ-R verwendet, die die Einschätzung der Eltern beziehungsweise Betreuer zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität über die Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Schulaktivitäten, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung erfragt. Für die Bewertung des Zusatznutzens wird primär die Patientenversion des Fragebogens herangezogen. Die Version für Eltern / Betreuer wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

In einzelnen Domänen des CFQ-R (Patientenversion) zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelte Differenz gegenüber Studienbeginn jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Insgesamt ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R (Patientenversion) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dieses Ergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen des CFQ-R (Eltern / Betreuer-Version). Für die einzelnen Domänen des CFQ-R (Eltern / Betreuer-Version) zeigt sich für die über den Studienverlauf gemittelte Differenz gegenüber Studienbeginn jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Dies entspricht weitgehend der Einschätzung des pU, der für die einzelnen Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R (Patientenversion) keinen Zusatznutzen

ableitet. Für die Subgruppe der Kinder, die mit Kortikosteroiden vor dem/zum Studieneinschluss behandelt wurden, leitet er jedoch für die Domänen Gefühlslage und Therapiebelastung des CFQ-R (Eltern / Betreuer-Version) jeweils einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs***

Bei der Erfassung der SUEs wurden die Ereignisse der pulmonalen Exazerbation in relevantem Umfang miterhoben (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Um den Einfluss der Miterfassung der Exazerbationsereignisse auf das Ergebnis für den Endpunkt SUEs (ohne Exazerbationsereignisse) zu überprüfen, werden eigene Berechnungen durchgeführt. Auf Basis der Informationen im Studienbericht (siehe Tabelle 24 in Anhang A) ergeben sich 5 bis 7 Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 SUE im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und 6 bis 9 Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 SUE im Vergleichsarm. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 SUE unterscheidet sich für verschiedene auf diesen Zahlen beruhenden Szenarien nicht statistisch signifikant voneinander.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU insofern überein, als er für den Endpunkt SUEs keinen Zusatznutzen ableitet. Den Einfluss der Miterfassung der Ereignisse der pulmonalen Exazerbationen auf das Ergebnis diskutiert der pU jedoch nicht.

### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

## **2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Bewertung werden folgende Subgruppen herangezogen:

- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Region (Nordamerika, Europa, Australien)
- Infektionsstatus mit *Pseudomonas aeruginosa* zu Baseline (positiv, negativ)

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt vorliegt.

Für die vorliegende Fragestellung wurde gemäß der oben beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation identifiziert.

## **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 [4].

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 (Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST Anzahl Ereignisse / Patientenjahre bzw. mittlere Veränderung bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
Pulmonale Exazerbationen	24 / 50,0 vs. 18 / 49,8 Rate Ratio: 1,33 [0,70; 2,53]; p=0,386	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen	8 / 50,0 vs. 6 / 49,8 Rate Ratio: 1,33 [0,44; 3,99]; p=0,608	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Symptomatik (CFQ-R – Patientenversion, Domäne zur Symptomatik)</b>		
Atmungssystem	mittlere Veränderung: 5,04 vs. 3,42 MD: 2,50 [-0,14; 5,14]; p = 0,063	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
gastrointestinale Symptome	mittlere Veränderung: 9,18 vs. 5,30 MD: 5,32 [1,04; 9,60]; p = 0,015 Hedges' g <sup>c</sup> : 0,36 [0,04; 0,68]	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>CFQ-R – Patientenversion, Domäne zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b>		
körperliches Wohlbefinden	mittlere Veränderung: 1,67 vs. 2,15 MD: 0,33 [-3,46; 4,11]; p = 0,865	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gefühlslage	mittlere Veränderung: 5,84 vs. 5,19 MD: 1,75 [-0,54; 4,04]; p = 0,133	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Körperbild	mittlere Veränderung: 4,02 vs. 4,97 MD: -0,81 [-3,59; 1,97]; p = 0,565	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Essstörungen	mittlere Veränderung: 4,13 vs. 3,63 MD: 0,70 [-3,28; 4,69]; p = 0,727	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Therapiebelastung	mittlere Veränderung: 4,32 vs. 0,98 MD: 3,08 [-1,17; 7,33]; p = 0,154	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Einschränkungen	mittlere Veränderung: 1,96 vs. 0,97 MD: 1,49 [-1,56; 4,53]; p = 0,336	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)



Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST (Fortsetzung)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST Anzahl Ereignisse / Patientenjahren bzw. mittlere Veränderung bzw. Ereignisanteil (%) Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	– <sup>d</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	2,9 % vs. 2,0 % RR: 1,45 [0,25; 8,40]; p = 0,671	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt                      b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)                      c: Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [–0,2; 0,2], wird dies als klinisch relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein klinisch relevanter Effekt vorliegt.                      d: Bei der Erfassung der SUEs wurden Exazerbationsereignisse miterhoben. Eigene Berechnungen der SUEs ohne Erfassung der Exazerbationsereignisse ergeben keine statistisch signifikanten Unterschiede.                      BST: Bestmögliche symptomatische Therapie; KI: Konfidenzintervall, KI<sub>o</sub>: obere Grenze Konfidenzintervall;                      MD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

### 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lumacaftor/Ivacaftor + BST im Vergleich zu Placebo + BST

<b>Positive Effekte</b>	<b>Negative Effekte</b>
–	–
BST: Bestmögliche symptomatische Therapie	

In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Lumacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie]), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CF: Cystic Fibrosis (zystische Fibrose); CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Zusammenfassend gibt es für die Kinder mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der bestmöglichen symptomatischen Therapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht nicht der des pU, der einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor ableitet.

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

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5(7): 557-567.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects with CF, homozygous for the F508del-CFTR mutation: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 23.10.2017 [Zugriff: 04.03.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514473>.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A phase 3, double blind, placebo controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 6 through 11 years with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 04.03.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-000543-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000543-16).

Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A phase 3, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 6 through 11 years with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation: study VX14-809-109; clinical study protocol version 2.0 [unveröffentlicht]. 2015.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A phase 3, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 6 through 11 years with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation: study VX14-809-109; statistical analysis plan version 2.0 [unveröffentlicht]. 2016.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A phase 3, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 6 through 11 years with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation: study VX14-809-109; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Vertex Pharmaceuticals Incorporated. A phase 3, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of lumacaftor in combination with ivacaftor in subjects aged 6 through 11 years with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation: study VX14-809-109; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2017.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat für Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie]), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen.

Der pU benennt bestmögliche symptomatische Therapie als Vergleichstherapie und folgt damit grundsätzlich der Festlegung des G-BA. Therapeutische Maßnahmen, die der G-BA unter der bestmöglichen symptomatischen Therapie konkretisiert (siehe oben), benennt der pU bei seiner Definition der Vergleichstherapie jedoch nicht. In seinem Dossier verwendet der pU für die Bezeichnung der Vergleichstherapie den Begriff BSC und weist darauf hin, dass dies keine Änderung der Bedeutung der Vergleichstherapie darstelle.

Der pU erläutert, dass BSC in der Studie VX14-809-109 die Basistherapie war, zu der Lumacaftor/Ivacaftor oder Placebo gegeben wurde. Der pU gibt an, dass während des gesamten Studienzeitraums alle Bestandteile der Basistherapie individuell ergänzt und optimiert werden konnten, wenn es von den Studienärzten der spezialisierten CF-Zentren als notwendig angesehen wurde. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird überprüft, ob die in der Studie gegebene Basistherapie den Vorgaben des G-BA für die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht. Das Ergebnis dieser Prüfung ist in Abschnitt 2.3.2 erläutert.

### **2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4A)**

#### **2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor bei Behandlung von Kindern mit CF im Vergleich zu BSC zu bewerten. Den Begriff BSC verwendet der pU im Dossier synonym zur bestmöglichen symptomatischen Therapie, die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert wurde (siehe Abschnitt 2.7.1 oben). Die Fragestellung des pU beschränkt sich auf die Indikationserweiterung für Kinder mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit auf Basis von RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen erfolgen. Der Fragestellung und den Ein- und

Ausschlusskriterien des pU zur Identifikation relevanter Studien wird weitgehend gefolgt, einzelne besonders relevante Aspekte werden nachfolgend kommentiert.

### **Vergleichstherapie**

Bereits im Abschnitt zu Ein- und Ausschlusskriterien geht der pU darauf ein, dass der Placeboarm der von ihm für die Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT der zweckmäßigen Vergleichstherapie (bestmöglichen symptomatischen Therapie) entspräche. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten zur Symptomlinderung individuelle Medikamente gemäß ärztlicher Entscheidung und der persönlichen Bedürfnisse. Zudem konnten diese Behandlungen im Verlauf der Studie individuell nach aktuellen Erkenntnissen weiter angepasst werden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird überprüft, ob die Behandlung im Placeboarm der Studie den Vorgaben des G-BA für die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht. Das Ergebnis dieser Prüfung ist in Abschnitt 2.3.2 erläutert.

### **Studiendauer**

Der pU legt als Mindestdauer der Studien 24 Wochen fest. Die Studiendauer von mindestens 24 Wochen wird als ausreichend zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen. Eine längere Studie wäre wünschenswert, um aussagekräftige Schlussfolgerungen zu langfristigen klinischen Verbesserungen (beispielsweise hinsichtlich der Reduktion der pulmonalen Exazerbationen) zu treffen. Auch die Europäische Arzneimittelagentur empfiehlt für die Studien zur Zulassung neuer Medikamente bei CF [5] neben einer Studiendauer von 24 Wochen eine Dauer von 48 Wochen.

#### **2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

### **Verzerrungsaspekte**

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs und bezieht sich auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird in einem Punkt nicht gefolgt. In Anhang 4-F sind alle Endpunkte zusammen bewertet. Dies ist nicht adäquat, weil für Endpunkte grundsätzlich verschiedene Ursachen für ein hohes oder niedriges Verzerrungspotenzial vorliegen können.

### **Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte**

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

#### ***Studiendesign***

Der pU gibt an, Informationen zu den eingeschlossenen Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14) zu beschreiben. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

#### ***Patientencharakteristika***

Der pU gibt an, die Studienpopulation der eingeschlossenen Studie VX14-809-109 anhand einer Reihe von Charakteristika zu beschreiben. Diese Charakteristika sind zur Beschreibung der demografischen und allgemeinen Charakteristika der untersuchten Kinder sowie der Ausprägung deren Krankheit weitgehend ausreichend.

Die vom pU im Modul 4 A gemachten Angaben zur inhalativen Behandlung mit Antibiotika, Bronchodilatoren, hypertonen Kochsalzlösung, Kortikosteroiden und Dornase alfa vor dem Studieneinschluss sind dagegen für die Überprüfung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unzureichend. Zwar gibt diese Information teilweise Aufschlüsse über die medikamentöse Basistherapie der Patienten zu Studienbeginn wieder. Eine umfassende Überprüfung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie allein auf Basis dieser Informationen ist jedoch nicht möglich. Um zu beurteilen, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie umgesetzt ist, bedarf es der Angaben zur Begleitbehandlung im Studienverlauf. Diese legt der pU im Modul 4 A nicht vor.

#### ***Endpunkte***

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und legt dar, weshalb sie aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung. Die Auswahl ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt.

#### **Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)**

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Effektschätzer, Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.2 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

#### ***Statistische Methodik und Effektschätzer***

Der pU macht in Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers Angaben zu den im Dossier benutzen Effektschätzungen.

Bei dichotomen Endpunkten wird in der Nutzenbewertung das vom pU vorgelegte relative Risiko (Abbruch wegen UEs) beziehungsweise mittels negativer Binomialregression berechnete Rate Ratio (Endpunkte zu pulmonalen Exazerbationen) für den Vergleich der Behandlungsgruppen herangezogen.

Bei Endpunkten, die über CFQ-R (Patientenversion) und CFQ-R (Eltern / Betreuer-Version) erhoben und über Mittelwertdifferenzen (MD) beurteilt werden, zieht der pU Ergebnisse aus einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen (MMRM), adjustiert nach den entsprechenden Baselinewerten als auch für Körpergewicht und FEV<sub>1</sub> % zum Screening-Zeitpunkt, heran. Im Fall von statistischer Signifikanz wird zur Beurteilung der klinischen Relevanz eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) herangezogen. Der pU gibt in Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers an, hierfür Hedges' g zu verwenden, ohne genauere Angabe zur Schätzung zu machen. Es werden deshalb Proberechnungen angestellt. Dazu wird eine „gepoolte Standardabweichung“ unter Einbezug des Standardfehlers der Mittelwertdifferenz aus dem MMRM geschätzt, mit dem Ziel bezüglich der Signifikanzaussage Konsistenz zwischen der SMD und der Ausgangsanalyse (MMRM) zu wahren. Es ergeben sich Zahlen, die mit dem Hedges' g des pU übereinstimmen, weshalb die Berechnungen des pU extrahiert und verwendet werden.

In Abschnitt 4.4.2 des Dossiers leitet der pU für einige Domänen des CFQ-R (sowohl erhoben über die Patienten- als auch über die Eltern / Betreuer-Version), jeweils Hinweise auf einen Zusatznutzen ab und begründet dies mit der statistischen Signifikanz bezüglich des Effektmaßes Hedges' g. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Für diese Endpunkte lässt sich ein Zusatznutzen nur aus klinisch relevanten Effektschätzungen ableiten. Eine Effektschätzung wird als klinisch relevant interpretiert, wenn das 95 %-Konfidenzintervall für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] liegt.

### ***Metaanalysen***

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wird vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet.

### ***Sensitivitätsanalysen***

Der pU benennt Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Veränderung des LCI<sub>2,5</sub>. Da dieser Endpunkt in die Bewertung nicht eingeschlossen wird (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3), werden die entsprechenden Angaben des pU nicht kommentiert.

### ***Subgruppen / Effektmodifikatoren***

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Der Methodik wird eingeschränkt gefolgt.

Der pU legt Ergebnisse aus Analysen auf Basis individueller Patientendaten (IPD) vor, in denen für Körpergewicht und FEV<sub>1</sub> % adjustiert wird. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs

und dem Subgruppenmerkmal Region wird der Interaktionstest anhand des relativen Risikos aus Vierfeldertafeln selbst gerechnet, da die IPD-Analyse zu keinem Ergebnis führte.

Zudem werden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind.

Die Auswahl potenzieller Effektmodifikatoren wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 kommentiert.

### ***Indirekte Vergleiche***

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### **2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

### **Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

#### ***Studienliste des pU***

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

#### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

#### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Der pU berücksichtigt in ICTRP keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Intervention [6]. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind.



### **Zusammenfassung**

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen. Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Es wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

#### **2.7.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

#### **Direkter Vergleich**

Der Studienpool des pU enthält die RCT VX14-809-109, in der Kinder mit CF und einer homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen im Alter zwischen 6 und 11 Jahren eingeschlossen wurden. Hierbei handelt es sich um eine placebokontrollierte Studie, in der Lumacaftor/Ivacaftor beziehungsweise Placebo zusätzlich zum Fortführen der Basistherapie gegeben wurde.

Der Einschätzung des pU zur Relevanz dieser Studie für die vorliegende Fragestellung wird gefolgt. Einzelne Aspekte der Relevanz der Studie werden in Abschnitt 2.3.2 kommentiert.

#### **Weitere Untersuchungen**

Im Modul 4 A führt der pU ergänzend 2 nicht randomisierte 1-armige Studien auf (VX15-809-110 und VX13-809-011 [Part B]). Die Verlängerungsstudie VX15-809-110 (96 Wochen) beinhaltet eine Langzeitbeobachtung der Studien VX13-809-011 (Part B) und der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten RCT VX14-809-109. Die ergänzend dargestellten Untersuchungen sollten Argumentation des pU zur Ableitung des Zusatznutzens unterstützen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor liegt eine relevante RCT vor. Beide 1-armigen Studien werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Angaben zu diesen Studien werden daher nicht weiter kommentiert.

#### **2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

##### **2.7.2.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu der Patientenpopulation der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Angaben des pU zum Studiendesign und zur Patientenpopulation der Studie VX14-809-109 sind für eine allgemeine Charakterisierung der Studie und der untersuchten Population weitgehend ausreichend. In der vorliegenden Nutzenbewertung ergibt sich jedoch die Notwendigkeit zu überprüfen, ob die Behandlung in dem Placeboarm der Studie den Vorgaben des G-BA für die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht. Der pU gibt diesbezüglich an, dass für alle Patientinnen und Patienten im Studienverlauf bestmögliche symptomatische Behandlung erfolgte. Dies leitet der pU zu einer aus seiner Interpretation der Vorgaben zur Begleittherapie im Studienprotokoll ab: „Alle Patienten [...] sollten möglichst während der gesamten Studiendurchführung weiterhin ihre individuelle Therapie für CF erhalten, auf die sie bereits mindestens 4 Wochen vor Randomisierung eingestellt waren“. Zum anderen verweist der pU auf hohe Anteile der Patientinnen und Patienten, die inhalative Begleittherapien zum Randomisierungszeitpunkt einnahmen. Darüber hinaus sei aus den Studienberichten ersichtlich, dass im Studienverlauf Anpassungen bezüglich der Begleitmedikation erfolgten.

Der pU macht jedoch keine weiteren Angaben zur genauen Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Auseinandersetzung des pU mit der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Modul 4 A ist unzureichend. Die Kommentierung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt in Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Aus Sicht des pU lassen sich die Ergebnisse der Studie VX14-809-109 auf den deutschen Versorgungskontext übertragen, da über 95 % eingeschlossener Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung seien und die Studiendurchführung ausschließlich in europäischen, nordamerikanischen oder australischen Zentren erfolgen würde. Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

#### **2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial**

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2, Anhang 4-F) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials für die Studie VX14-809-109 ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial als niedrig. Der Bewertung wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller Endpunkte als niedrig. Dieser Einschätzung wird nicht für alle eingeschlossenen Endpunkte gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden beschrieben.

Für die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die anhand der Patientenversion des Instruments CFQ-R erhoben wurden, wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse mit hoch bewertet, da zu allen Erhebungszeitpunkten vor Woche 24, einschließlich zu Baseline, in beiden Therapiearmen für ca. 25 % der Patientinnen und Patienten Werte fehlen.

Bei der Erfassung der SUEs wurden pulmonale Exazerbationsereignisse miterhoben (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Die genaue Anzahl an SUEs ohne Exazerbationen ist unbekannt. Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt SUEs nicht bewertet.

### **2.7.2.4.3 Ergebnisse**

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

#### **Berücksichtigte Endpunkte**

Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität aller im Dossier beschriebenen Endpunkte wurden geprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt.

#### ***Mortalität***

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

In der Studie VX14-809-109 wurden Todesfälle im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst.

#### ***Morbidität***

- Lungenfunktion mittels LCI<sub>2,5</sub>: nicht eingeschlossen

Beim LCI handelt es sich um ein Maß für die Beurteilung der Ventilationsinhomogenität der Lunge, der mittels des Gasauswaschtests ermittelt wird. Dieser Parameter zeigt, wie viele Atemzüge notwendig sind, bis ein Markergas (zum Beispiel Stickstoff), das bei dem Test inhaliert wird, „ausgewaschen“ wird. Der pU legt im Dossier das Ergebnis für den Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> vor. Beim LCI<sub>2,5</sub> wird die Zahl der Atemzüge gemessen, die benötigt werden, um die Konzentration des Markergases auf 2,5 % der Ausgangskonzentration zu senken.

Der pU betrachtet den LCI als patientenrelevanten Endpunkt und gleichzeitig als Surrogat für pulmonale Exazerbationen.

Die Patientenrelevanz des LCI begründet der pU unter anderem damit, dass mit dem LCI sensitiver und in früheren Erkrankungsstadien erfasst werden kann, ob und inwieweit bereits Beeinträchtigungen des Gasaustauschs in den kleinen Atemwegen vorliegen. Diese Messung sei diagnostisch und prognostisch sehr wichtig [7-11] und könne spätere Lungenfunktionsverschlechterungen und die Exazerbationshäufigkeiten anzeigen [8,11-13]. Die frühe Kenntnis des LCI ermögliche eine frühere Interventionsmöglichkeit und damit eine bessere Lebensqualität und Prognose über die Lebenszeit von Patientinnen und Patienten mit CF.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der LCI beziehungsweise  $LCI_{2,5}$  nicht als patientenrelevant eingestuft. Um anhand der Ergebnisse zum  $LCI_{2,5}$  konkrete Aussagen zu Exazerbationshäufigkeiten treffen, müsste vorausgesetzt sein, dass der LCI ein validierter Surrogatparameter für diesen Endpunkt ist. Entsprechende Nachweise werden in den vom pU zitierte Quellen [8,11-13] nicht vorgebracht [4] (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).

- Lungenfunktion mittels  $FEV_1$  %: nicht eingeschlossen

Das forcierte Einsekundenvolumen ( $FEV_1$ ) gehört zu den spirometrischen Parametern. Der Wert wird als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als  $FEV_1$  % bezeichnet. Der pU betrachtet die Veränderung der Lungenfunktion gemessen über  $FEV_1$  als patientenrelevant, da dieser das Ausmaß der mit CF assoziierten Erkrankung der Atemwege beschreibe. Zudem beschreibt der pU das  $FEV_1$  % als Surrogatendpunkt für die Mortalität.

Der Endpunkt  $FEV_1$  % wird nicht als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. Die Surrogatvalidität des  $FEV_1$  % wird in den vom pU zitierten Quellen [14-18] nicht vorgebracht (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).

- Body-Mass-Index (BMI) und BMI z-Score: nicht eingeschlossen

Der pU untersucht in seiner Bewertung das Körpergewicht in Form des BMI zum einen als Morbidität und Maß für den Entwicklungszustand der Kinder und zum anderen als Surrogat für den Endpunkt Mortalität. Der BMI z-Score ist ein standardisiertes Maß, welches den BMI nach Alter und Geschlecht adjustiert.

Seine Einschätzung zur Relevanz des BMI untermauert der pU damit, dass der BMI ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Mortalität bei CF-Patienten sei [19]. Er verweist auf eine Stellungnahme des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), in der der BMI als Endpunkt charakterisiert würde, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [20], und zitiert hierfür G-BA-Beschlüsse [21-23].

Der Argumentation des pU wird nur zum Teil gefolgt. Das Körpergewicht beziehungsweise BMI hat in der vorliegenden pädiatrischen Indikation eine große Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und unzureichende Nahrungsaufnahme zu den typischen Anzeichen der CF gehören. Es ist jedoch unklar, ob der BMI beziehungsweise der BMI z-Score ein geeignetes Konstrukt für die Abbildung einer Entwicklungsstörung ist. Die Patientenrelevanz dieser Endpunkte ergibt sich nicht unmittelbar, da sie die Kriterien der Patientenrelevanz nach AM-NutzenV [1] nicht direkt abbilden.

Dessen ungeachtet zeigt sich in der Studie VX14-809-109 weder für den BMI noch für den BMI z-Score ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (gemittelte Differenz gegenüber Studienbeginn [95 %-Konfidenzintervall]: BMI 0,11 [-0,08; 0,31],  $p = 0,252$ ; BMI z-Score 0,03 [-0,07; 0,13],  $p = 0,565$ ).

- Schweißchloridkonzentration: nicht eingeschlossen

Der pU schreibt dem Endpunkt Schweißchloridkonzentration eine unterstützende Rolle zur Beurteilung des Effekts von Lumacaftor/Ivacaftor auf die Funktion des CFTR-Gens zu. Der Endpunkt Schweißchloridkonzentration ist ein von den Patientinnen und Patienten nicht spürbarer Laborparameter und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingestuft.

- Symptomatik gemessen anhand der Symptomdomänen des Instrumentes CFQ-R: eingeschlossen

Zur Beurteilung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie das Instrument CFQ-R verwendet. Das Instrument umfasst 2 Fragebogen: Patientenversion und Eltern / Betreuer-Version.

Bei dem Fragebogen CFQ-R (Patientenversion) handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik durch die Patientinnen und Patienten. In der Studie wurde die Version für Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren verwendet. Das Instrument besteht aus 2 Domänen zur Symptomatik (Atmungssystem, gastrointestinale Symptome) und 6 Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und soziale Einschränkungen). Für jede Domäne ist ein Wert von 0 bis 100 erreichbar; je höher der Wert, desto besser die Symptomatik beziehungsweise die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Zusätzlich zu dem CFQ-R Fragebogen für Kinder wurde in der Studie der CFQ-R (Eltern / Betreuer-Version) eingesetzt. In diesem Fragebogen wird die Einschätzung der Eltern beziehungsweise der Betreuer zur Symptomatik der Erkrankung (Atmungssystem, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome) und einzelnen Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Schulaktivitäten, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung) abgefragt.

Beide Fragebogen werden als valide gesehen [24].

Für die Endpunkte zur Symptomatik (Atmungssystem und gastrointestinale Symptome der Patientenversion des Instruments und Atmungssystem, Gewichtsprobleme, gastrointestinale Symptome der Version für Eltern / Betreuer) stellt der pU jeweils Auswertungen der gemittelten Differenz der Punktzahl pro Domäne dar. Für das Atmungssystem des CFQ-R Patientenversion legt der pU zudem Responderanalysen vor. Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne Atmungssystem betrachtet der pU als minimale klinisch bedeutsame Differenz (MID) [25].

In der Studie wurde Symptomatik direkt über die Befragung der Kinder erhoben und ist damit über den CFQ-R (Patientenversion) abgebildet. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird

daher primär der CFQ-R (Patientenversion) herangezogen. Die Version für Eltern / Betreuer wird ergänzend dargestellt.

Abweichend vom Vorgehen des pU wird nur die Auswertung über die gemittelte Differenz gegenüber Studienbeginn herangezogen. Die Responderanalysen für die Domäne Atmungssystem fließen nicht in die Bewertung mit ein. Eine Differenz von mindestens 4 Punkten in der Domäne Atmungssystem wird als nicht validierte MID betrachtet. Die MID [25] basiert auf den Angaben von nur 9 Kindern (6 bis 13 Jahre), von denen lediglich 1 Kind in der Validierungsstudie eine minimale spürbare Veränderung berichtet hat und damit für die MID-Bestimmung herangezogen wurde.

Die Domäne gastrointestinale Symptome der beiden Versionen sowie Gewichtsprobleme der Version für Eltern / Betreuer wird abweichend vom pU der Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

- pulmonale Exazerbationen: teilweise eingeschlossen

Bei pulmonalen Exazerbationen handelt es sich um patientenrelevante Ereignisse. In der Studie wurde eine pulmonale Exazerbation über Auftreten von mindestens 4 der folgenden Symptome/Zeichen definiert, welche eine neue oder veränderte Antibiotikatherapie (intravenös, inhaliert oder oral) erforderlich machten:

- Veränderung des Sputums
- Neue oder verstärkte Hämoptyse
- Verstärkter Husten
- Verstärkte Dyspnoe
- Übelkeit, Müdigkeit oder Lethargie
- Fieber > 38°C
- Anorexie oder Gewichtsverlust
- Sinusschmerz oder Sinusempfindlichkeit
- Veränderung des Sinusausflusses
- Veränderung körperlicher Untersuchungsergebnisse des Brustraums
- Abnahme der Lungenfunktion um 10 %
- auf eine pulmonale Infektion hindeutende radiografische Veränderung

Diese Definition der pulmonalen Exazerbationen wird als adäquat angesehen.

Der pU unterteilt pulmonale Exazerbationen in 3 Operationalisierungen

- pulmonale Exazerbationen

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

und legt für alle 3 Operationalisierungen folgende Auswertungen vor: Anzahl der jeweiligen Ereignisse innerhalb von 24 Wochen und Zeit bis zum ersten Ereignis innerhalb von 24 Wochen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, jeweils ausgewertet über die Anzahl der Ereignisse, herangezogen. Die Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen bilden dabei das Auftreten von schwerwiegenden Exazerbationen ab.

Die Operationalisierung der pulmonalen Exazerbationen über die Gabe von intravenösen Antibiotika ist bereits durch die pulmonalen Exazerbationen, die zu Hospitalisierung führen, abgebildet und wird nicht weiter betrachtet.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Domänen des CFQ-R: eingeschlossen

Wie bereits oben aufgeführt, wurde in der Studie das Instrument CFQ-R (Patientenversion und Version für Eltern / Betreuer) verwendet. 6 Domänen des Fragebogens für Kinder messen Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und soziale Einschränkungen). In der Version für Eltern / Betreuer bilden 8 Domänen dieses Instruments einzelne Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab: körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Gefühlslage, Schulaktivitäten, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung, subjektive Gesundheitseinschätzung.

Für diese Domänen (vom pU als nichtrespiratorischen Domäne genannt) legt der pU Auswertungen der gemittelten Differenz der Punktzahl pro Domäne vor.

In der Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität direkt bei den Kindern erfasst und ist über den CFQ-R (Patientenversion) abgebildet. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird daher primär der CFQ-R (Patientenversion) herangezogen. Die Version für Eltern / Betreuer wird ergänzend dargestellt. Betrachtet werden die vom pU vorgelegten Auswertungen der gemittelten Differenz der Punktzahl pro Domäne.

- Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM): nicht eingeschlossen

Bei dem TSQM-Fragebogen handelt es sich um einen Fragebogen zur Erfassung der Patientenzufriedenheit in Bezug auf die verabreichte Medikation. Der Fragebogen besteht aus 4 Dimensionen zu Effektivität, Nebenwirkungen, Anwenderfreundlichkeit und Gesamtzufriedenheit. Der pU gibt an, dass TSQM relevante Dimensionen zu Symptomatik / Morbidität und Verträglichkeit direkt abdecke und daher unmittelbar patientenrelevant sei.

Patientenzufriedenheit stellt keinen bewertungsrelevanten Endpunkt im Sinne der AM-NutzenV dar [1]. Zudem werden andere Endpunkte in der Nutzenbewertung betrachtet, die die Effekte hinsichtlich der Morbidität (Exazerbationen und Endpunkte zu Nebenwirkungen) adressieren. Der Endpunkt TSQM wird nicht in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.

### ***Nebenwirkungen***

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen

Der Endpunkt SUEs wird in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Aus Betrachtung der Ergebnisse zu den häufigen SUEs (siehe Tabelle 24 in Anhang A) wird jedoch ersichtlich, dass bei der Erfassung der SUEs pulmonale Exazerbationsereignisse im relevanten Umfang miterhoben wurden. Für die Bewertung ist es aber erforderlich, Auswertungen zu SUEs ohne die Erfassung der Exazerbationsereignisse heranzuziehen, um eine sinnvolle Abschätzung des Schadens von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermöglichen (siehe Abschnitt 2.4.3).

Anhand der Angaben im Studienbericht werden eigene Berechnungen durchgeführt, um den Einfluss der Exazerbationsereignisse auf das Ergebnis für den Endpunkt SUEs (ohne Exazerbationsereignisse) zu überprüfen.

- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs

Der pU legt in seinem Dossier Auswertungen zu einer Reihe von „UEs von besonderem Interesse“ vor. Diese werden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen. Es handelt sich hierbei zum einen um nicht patientenrelevante Laborparameter (erhöhte Transaminasenwerte). Zum anderen geht es um respiratorische Symptome und respiratorische Ereignisse. Diese Endpunkte werden nicht eingeschlossen, da die Abfragung der Symptomatik über UEs für eine umfassende Erfassung der Symptomatik der Erkrankung ungeeignet ist und die erfassten Symptome zum Teil über pulmonale Exazerbationen abgedeckt sind.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden keine spezifischen UEs ausgewählt.



Im Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung werden UEs (Tabelle 23), die mit einer Häufigkeit von  $\geq 5\%$  in mindestens einem der beiden Studienarme auftraten, sowie alle SUEs (Tabelle 24) und alle Abbrüche wegen UEs (Tabelle 25).

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Für die Studie VX14-809-109 war eine Reihe von Subgruppenanalysen im statistischen Analyseplan a priori geplant. Von diesen werden folgende berücksichtigt:

- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Region (Nordamerika, Europa, Australien)
- Infektionsstatus mit *Pseudomonas aeruginosa* zu Baseline (positiv, negativ).

Der pU verzichtet auf die Subgruppe Alter und begründet, dass dieses bereits eng genug durch die Indikationserweiterung (Alter 6 bis 11 Jahre) eingegrenzt sei. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

#### **2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor herangezogen.

#### **2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor herangezogen.

#### **2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Im Modul 4 A führt der pU ergänzend 2 nicht randomisierte 1-armige Studien auf (VX15-809-110 und VX13-809-011 [Part B]).

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor liegt eine relevante RCT vor. Beide 1-armigen Studien werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Die Angaben zu diesen Studien werden daher nicht weiter kommentiert.

#### **2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor mit der RCT VX14-809-109 Nachweise der Evidenzstufe 1b vorliegen würden. Er gibt an, „zur unterstützenden

Beschreibung des Trends einer verlängerten Behandlung der Studienpatienten“ aus der RCT VX14-809-109 auch Ergebnisse einer Interimsanalyse der nicht randomisierten Verlängerungsstudie VX15-809-110 zu beschreiben.

Die vom pU herangezogenen Endpunkte seien patientenrelevant und die beschriebenen Instrumente validiert und anerkannt. Außerdem sei das Verzerrungspotenzial sowohl auf der Studien- als auch auf der Endpunktebene niedrig. Dem pU wird bezüglich des Verzerrungspotenzials auf der Studienebene gefolgt. Hinsichtlich der relevanten Endpunkte und der Einstufung dessen Verzerrungspotenzials ergeben sich einige Abweichungen von der Einschätzung des pU (siehe Abschnitte 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3). Zudem werden aufgrund der in Abschnitt 2.4.2 beschriebenen Einschätzung der Aussagesicherheit der Studienergebnisse abweichend vom pU für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet.

#### **2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Aus den vom pU dargestellten Studienergebnissen leitet er für Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Hinweis auf einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen bei Patientinnen und Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ab. Grundlage seiner Einschätzung ist die statistisch signifikante und aus seiner Sicht klinisch relevante Verbesserung der Lungenfunktion über die Endpunkte LCI<sub>2,5</sub> und der FEV<sub>1</sub> % zu Woche 24 sowie Veränderung der Punktzahl in der Domäne gastrointestinale Symptome des CFQ-R (Patientenversion) und der Domäne Atmungssystem des CFQ-R (Eltern / Betreuer-Version) über 24 Wochen, die teilweise für einzelne Subgruppen gesehen wird. Seine Abwägung des Zusatznutzens begründet der pU mit der besonderen Bedeutung des frühen Behandlungsbeginns für die besonders schweren CFTR-Mutation betroffenen Kinder von 6 bis 11 Jahren und der Übertragung des bereits festgestellten beträchtlichen Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor bei den Kindern ab dem 12. Lebensjahr.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird abweichend vom pU in der Gesamtschau kein Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet. Unterschiedliche Einschätzung ergibt sich maßgeblich aus einer abweichender Einschätzung zur Patientenrelevanz der Endpunkte und der klinischen Relevanz von Effekten. Einzelheiten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind in Abschnitt 2.4 dargestellt).

## **2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

### **2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCT zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor eingesetzt.

### **2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor herangezogen.

### **2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

### **2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU stellt in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten dar und beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Der pU gibt an, dass LCI als patientenrelevanter Endpunkt multidimensional Aspekte des Krankheitsbildes der CF abbilden würde und wesentlicher Surrogatendpunkt für die Symptomatik / Morbidität sei. Der pU beschreibt, dass LCI eine signifikante Korrelation mit dem FEV<sub>1</sub> und mit der Atemwegsdomäne des Fragebogens CFQ-R aufweisen und die Exazerbationshäufigkeit vorhersagen würde [8,11-13]. Der Einschätzung, dass aus diesen Publikationen auf Surrogatvalidität [4] des LCI geschlossen werden kann, wird nicht gefolgt. Damit ein Surrogatendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist in der Regel eine Validierung anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen erforderlich. Für die Validierung ist in der Regel eine hohe Korrelation zwischen den Effekten einer Intervention auf das Surrogat und auf den patientenrelevanten Endpunkt, den das Surrogat ersetzen soll, zu zeigen [26].

Die vom pU vorgelegten Studien sind ausschließlich Prognosestudien, in denen Therapieeffekte nicht berücksichtigt werden. Der Einschätzung des pU, den Endpunkt LCI als validen Surrogatendpunkt für die Symptomatik / Morbidität zu betrachten, wird daher nicht gefolgt.

Des Weiteren liegen über den Fragebogen CFQ-R und die Endpunkte zu pulmonalen Exazerbationen Ergebnisse zur Symptomatik und Morbidität vor, die in der Bewertung berücksichtigt werden. Der LCI wird in der vorliegenden Bewertung als nicht valides Surrogat für Symptomatik / Morbidität betrachtet.

Der pU präsentiert außerdem in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zum FEV<sub>1</sub>. Er betrachtet den FEV<sub>1</sub> als patientenrelevant und gleichzeitig Surrogat für die Mortalität. Zur Unterstützung seiner Einschätzung zur Surrogatvalidität verweist der pU auf einen HTA-Bericht des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information [27], die Stellungnahme des BfArM [20] und eine Reihe von Publikationen [14-18]. Der Einschätzung des pU zur Surrogatvalidität des FEV<sub>1</sub> wird nicht gefolgt. Insbesondere liefern die vom pU genannten Publikationen [14-18] aus den für den LCI genannten Gründen keine Ergebnisse, die Surrogatvalidität belegen würden [26].

Die Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

### **3 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 CF stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt als Patientinnen und Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Diese Charakterisierung entspricht der zu betrachtenden Patientengruppe, um die die Zulassung von Lumacaftor/Ivacaftor erweitert wurde (Patientinnen und Patienten zwischen 6 und 11 Jahren). Die Zulassung umfasst gemäß Fachinformation von Lumacaftor/Ivacaftor [3] zusätzlich Patientinnen und Patienten über 11 Jahre.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

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

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zieht der pU den aktuellen Berichtsband 2016 des deutschen Mukoviszidose-Registers heran [28]. Dies begründet der pU damit, dass das deutsche Mukoviszidose-Register als valide Quelle in früheren Verfahren vom G-BA [21-23] anerkannt und einbezogen worden sei. Der Berichtsband 2016 liefert Daten aus 92 Einrichtungen innerhalb Deutschlands zu 5720 Patientinnen und Patienten mit CF (Gesamtkollektiv).

Der pU bezeichnet die Patientenzahl des Gesamtkollektivs als verlässliche, hinreichend stabile und plausible Punktprävalenz für das Jahr 2016. Von ihr ausgehend ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte:

- 1) Der pU zieht das Gesamtkollektiv des Mukoviszidose-Registers im Jahr 2016 [28] heran (5720 Patientinnen und Patienten).
- 2) Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten des Gesamtkollektivs, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen. Hierzu berechnet er zunächst den Anteil an Patientinnen und Patienten, deren Genotypisierung eine homozygote F508del-Mutation ergeben hat (2658) [28], an denjenigen, für die eine Genotypisierung durchgeführt wurde (5668) [28]. Diesen Anteil ( $2658 / 5668 = 46,89 \%$ )

multipliziert der pU mit der Patientenzahl des Gesamtkollektivs (5720). Der pU geht von 2683 Patientinnen und Patienten im Gesamtkollektiv aus, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen.

- 3) Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten des Gesamtkollektivs, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und zwischen 6 und 11 Jahre alt sind. Hierzu liest der pU zunächst aus einer Grafik zur Altersstruktur im Berichtsband 2016 [28] den Anteil der Patientinnen und Patienten zwischen 6 und 11 Jahren im Gesamtkollektiv ab. Der pU multipliziert den seinen Angaben zufolge leicht überschätzten Anteil von 15,5 % mit der erwarteten Anzahl an Patientinnen und Patienten im Gesamtkollektiv, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen (2683). Der pU nimmt an, dass 416 Patientinnen und Patienten im Gesamtkollektiv eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und zwischen 6 und 11 Jahre alt sind.
- 4) Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und zwischen 6 und 11 Jahre alt sind. Hierzu berechnet er zunächst den Quotient aus im Jahr 2016 GKV-Versicherter [29] und dem Bevölkerungsstand Deutschlands (Stand 30.09.2016) [30]. Diesen Quotienten (0,866) multipliziert er mit der erwarteten Anzahl an Patientinnen und Patienten im Gesamtkollektiv, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und zwischen 6 und 11 Jahre alt sind (416). Der pU geht von 361 Patientinnen und Patienten in der GKV aus, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und zwischen 6 und 11 Jahre alt sind.

Die oben beschriebenen Schritte sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

Tabelle 19: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Gesamtkollektiv des Mukoviszidose-Registers im Jahr 2016	5720
2	davon erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation: $2658^a / 5668^b * 5720 = 2683^c$	2683 <sup>c</sup>
3	davon erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren: $2683 * 0,155^d = 416^c$	416 <sup>c</sup>
4	davon erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV: $416 * 0,866^e = 361^c$	361 <sup>c</sup>

a: Anzahl Patientinnen und Patienten, deren Genotypisierung eine homozygote F508del-Mutation ergeben hat  
b: Anzahl Patientinnen und Patienten, für die eine Genotypisierung durchgeführt wurde  
c: auf die nächst höhere Patientenzahl gerundet  
d: Anteil aller Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren im Gesamtkollektiv  
e: Quotient aus im Jahr 2016 GKV-Versicherter [29] und Bevölkerungsstand Deutschlands (Stand 30.09.2016) [30]  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Die vom pU errechnete Anzahl von 361 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 teilweise nicht adäquat. Auch besteht eine vom pU nicht adressierte Unsicherheit für 1 Annahme, die seinen Berechnungen zugrunde liegt. Die nachfolgenden Ausführungen hierzu beziehen sich auf die in Tabelle 19 dargestellten Schritte.

#### ***Zu Schritt 1)***

Für die Punktprävalenz zieht der pU das Gesamtkollektiv des Mukoviszidose-Registers im Jahr 2016 [28] heran. Dieses Gesamtkollektiv umfasst jedoch ausschließlich die 5720 erfassten Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung. Maßgeblich ist stattdessen die Anzahl aller lebender oder im Referenzjahr verstorbener Patientinnen und Patienten mit CF in Deutschland. Hierzu sind auch diejenigen zu zählen, für die im Mukoviszidose-Register keine Verlaufsdaten und keine aktuelle Einwilligungserklärung vorliegen. Dies hat der pU für das vorige Verfahren zu Lumacaftor/Ivacaftor durch das Heranziehen der Anzahl aller bis zum 31.12.2012 jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten (8042) berücksichtigt [31]. Zwar liegt im Berichtsband 2016 keine Angabe zur Anzahl aller jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten vor. Jedoch ist gemäß der Webseite des Mukoviszidose e. V. (Mitherausgeber des Berichtsbands) [32] von einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit CF in Deutschland auszugehen.

#### ***Zu Schritt 3)***

Der pU errechnet die im Gesamtkollektiv erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren mit homozygoter F508del-Mutation. Hierzu nimmt er an, dass der von ihm ermittelte Anteil aller Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren im Gesamtkollektiv (15,5 %) und in der erwarteten Teilpopulation mit homozygoter F508del-Mutation identisch sei.

Für die Annahme des pU besteht eine von ihm nicht adressierte Unsicherheit. Die Unsicherheit liegt darin begründet, dass für ein früheres Berichtsjahr (2012) Daten vorliegen, denen zufolge für die Altersgruppe unter 12 Jahren der Patientenanteil im Gesamtkollektiv abweicht vom Patientenanteil in der Teilpopulation mit festgestellter homozygoter F508del-Mutation. So lag der Patientenanteil unter 12 Jahren (Summe der Patientinnen und Patienten in den Altersbereichen bis 11 Jahre: 1451) im Gesamtkollektiv (5111 Patientinnen und Patienten) bei 28,4 % (eigene Berechnung auf Basis von [33]), in der Teilpopulation mit festgestellter homozygoter F508del-Mutation jedoch bei 22,2 % (746 von 3354 Patientinnen und Patienten, eigene Berechnung auf Basis von [34]). Dadurch ist die Annahme identischer Anteile von Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren für das vom pU betrachtete Jahr 2016 mit Unsicherheit verbunden.

### ***Kontraindikationen***

Der pU geht nicht auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten ein, für die von einer Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor abgeraten wird. Hierzu zählen beispielsweise CF-Patientinnen und -Patienten mit einer Gating-Mutation (Klasse III) im CFTR-Gen [3].

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU geht von einer gleichbleibenden Inzidenz aus. Die Prävalenz setzt er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung im Gesamtkollektiv des Mukoviszidose-Registers [28] gleich (siehe hierzu die Ausführungen zu Schritt 1 oben).

Für die Jahre 2017 bis 2019 geht der pU von einer jährlichen Steigerung der Prävalenz um etwa 4,7 % aus. Diese Steigerung basiert auf der Regressionsgleichung, die der pU anhand der Patientenzahlen des Gesamtkollektivs der Jahre 2014 bis 2016 im Mukoviszidose-Register [28] errechnet hat.

Für die Jahre 2020 bis 2023 geht der pU von einer konstanten Prävalenz aus. Dies basiert auf seiner Annahme, dass die Steigerung bis 2019 zum Großteil auf Datenbereinigungen, geänderter Auswertungsmethodik und Nachregistrierungen im Mukoviszidose-Register [28] zurückzuführen sei und dieser Prozess danach abgeschlossen sein solle.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.4 zu entnehmen.

#### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

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

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie für an CF erkrankte Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit homozygoter F508del-Mutation die bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie]) unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen festgelegt. Der pU verwendet hierzu die Bezeichnung BSC, wobei er nicht medikamentöse Therapieoptionen – beispielsweise Physiotherapie – nicht berücksichtigt.

Die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt werden, erhalten zusätzlich eine bestmögliche symptomatische Therapie. Dadurch fallen bei



der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor zusätzliche Kosten für die bestmögliche symptomatische Therapie an.

Der pU macht in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, die in den nachfolgenden Abschnitten kommentiert werden.

Nicht kommentiert werden zusätzliche Angaben des pU zu einigen bei CF eingesetzten Arzneimitteln (Aztreonam, Tobramycin, Colistin, Dornase alfa, hypertone Natriumchlorid-Lösung, Pankreatin) aus folgenden Gründen:

- Die aufgeführten Arzneimittel stellen lediglich eine Auswahl an Therapieoptionen dar. Für weitere von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasste medikamentöse sowie für nicht medikamentöse Therapieoptionen – beispielsweise Physiotherapie – liegen keine Angaben vor.
- Zudem zieht der pU selbst seine Angaben zu Kosten der aufgeführten Arzneimittel nicht für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie heran. Stattdessen zieht der pU zur Kostenbestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Angaben aus der Literatur heran (siehe Abschnitt 3.2.5). Er gibt für die Jahrestherapiekosten ausschließlich Arzneimittelkosten an. Die Angaben basieren auf Arzneimittelverordnungen für 124 erwachsene CF-Patientinnen und -Patienten aus der Spezialambulanz der Universitätsklinik Frankfurt am Main im Jahr 2007 [35] sowie Kostangaben zu Ressourcen, die bei 158 CF-Patientinnen und -Patienten im Jahr 2004 an der Charité aufgewendet wurden [36].

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Für Lumacaftor/Ivacaftor geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung an 365 Tagen pro Jahr aus. Dies ist plausibel, da gemäß Fachinformation die Behandlung an jedem Tag erfolgt und keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist [3].

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie geht der pU ebenfalls von einer kontinuierlichen Behandlung an 365 Tagen pro Jahr aus. Der pU gibt an, dass die tatsächliche Behandlungsdauer je nach individueller Patientensituation stark abweichen könne. Dies ist nachvollziehbar. Somit ist die Behandlungsdauer von 365 Tagen pro Jahr als Obergrenze anzusehen.

### **3.2.2 Verbrauch**

Für Lumacaftor/Ivacaftor sind die Angaben des pU zum Verbrauch nachvollziehbar und entsprechen der Fachinformation [3].

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie gibt der pU den Jahresdurchschnittsverbrauch nicht an. Bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie handele es sich um eine patientenindividuelle Behandlung, die in Intensität und Dauer erheblich variieren könne.

### 3.2.3 Kosten

Für Lumacaftor/Ivacaftor sind die Angaben des pU identisch mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2018, der erstmaligen Listung.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie liefert der pU in Modul 3 A (Abschnitt 3.3.3) keine Kostenangaben.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Lumacaftor/Ivacaftor gibt der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die er aus der Fachinformation [3] ableitet. Hierbei berücksichtigt er nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. So fallen zusätzlich im Rahmen der Leberfunktionstests je Bestimmung des Bilirubins (Ziffer im einheitlichen Bewertungsmaßstab: 32058) 0,25 € an.

Im Vergleich zu Folgejahren sind im ersten Behandlungsjahr die Kosten etwas höher, da in diesem Zeitraum die erforderlichen Leberfunktionstests und Augenuntersuchungen in kürzeren zeitlichen Abständen anfallen.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie gibt der pU an, dass die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie deren Kosten patientenindividuell sind. Eine Bezifferung dieser Kosten liegt nicht vor.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für Lumacaftor/Ivacaftor gibt der pU pro Patientin oder Patient Jahrestherapiekosten von 159 590,16 € im ersten Behandlungsjahr und 159 574,79 € ab dem zweiten Behandlungsjahr an. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten sowie die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Hierbei sind die Angaben zu den Arzneimittelkosten plausibel. Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt der pU nicht alle Kosten. Die Jahrestherapiekosten sind dennoch in ihrer Größenordnung plausibel.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie zieht der pU Angaben aus der Literatur heran und gibt für die Jahrestherapiekosten ausschließlich Arzneimittelkosten mit einer Spanne von 21 782 € [35] bis 31 667 € [36] pro Patientin oder Patient an. Diese Spanne stellt aus folgenden Gründen nicht die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie dar:

- Die Angaben stellen mittlere Jahrestherapiekosten von Patientinnen und Patienten mit CF unabhängig vom Mutationsstatus dar und basieren vollständig [35] beziehungsweise zum größten Teil [36] auf Daten von Erwachsenen.
- In den Quellen [35,36] sind nicht alle Arzneimittel aufgeführt, die den dortigen Angaben der Jahrestherapiekosten zugrunde liegen. Es ist daher unklar, ob sich die Angaben zu den Jahrestherapiekosten teilweise auf Arzneimittel beziehen, die nach aktuellem Stand nicht

Bestandteil der bestmöglichen symptomatischen Therapie sind. Auch ist unklar, ob den Patientenkollektiven alle von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten Arzneimittel verordnet werden konnten.

- Es ist unklar, welcher Verbrauch den angegebenen Arzneimittelkosten zugrunde liegt.
- Kosten für nicht medikamentöse Therapieoptionen – beispielsweise Physiotherapie – im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht berücksichtigt.
- Die Angaben zu Arzneimittelkosten sind älter als 10 Jahre; die aktuellen Arzneimittelkosten können somit bedeutsam abweichen. Auch liegen keine ausreichenden Angaben zur Berücksichtigung von Pflichtrabatten vor.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU liefert keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Lumacaftor/Ivacaftor. Er geht davon aus, dass sukzessive alle infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt werden könnten. Allerdings weist der pU auch darauf hin, dass durch Therapieabbrüche und einer erwarteten Compliance von weniger als 100 % der Versorgungsanteil reduziert würde.

### **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die vom pU errechnete Anzahl von 361 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar, da der pU ausschließlich diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die im Mukoviszidose-Register [28] mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung erfasst sind. Auch führt das weitere methodische Vorgehen des pU zur Errechnung der Patientenzahl zu einer Unsicherheit. Dies liegt in der Annahme des pU begründet, dass der Anteil aller Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren im Gesamtkollektiv des Mukoviszidose-Registers und in der erwarteten Teilpopulation mit homozygoter F508del-Mutation identisch sei.

Die vom pU für Lumacaftor/Ivacaftor angegebenen Jahrestherapiekosten sind in ihrer Größenordnung plausibel. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind die Jahrestherapiekosten auf Basis der vom pU vorgelegten Quellen [35,36] aus den in Abschnitt 3.2.5 beschriebenen Gründen nicht bewertbar.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Lumacaftor/Ivacaftor ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf die Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 6 und einschließlich 11 Jahren.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Lumacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie]), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CF: Cystic Fibrosis (zystische Fibrose); CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

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 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Lumacaftor/Ivacaftor	Patientinnen und Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	361	Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unterschätzt.
a: Angabe des pU CF: zystische Fibrose; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Lumacaftor/Ivacaftor	Patientinnen und Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	1. Behandlungsjahr: 159 590,16 <sup>a, b</sup> ab dem 2. Behandlungsjahr: 159 574,79 <sup>a, b</sup>	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Lumacaftor/Ivacaftor sind in ihrer Größenordnung plausibel.
BST <sup>c</sup>		21 782–31 667 <sup>a</sup>	Die Jahrestherapiekosten von BST sind auf Basis der Angaben des pU nicht bewertbar. Es handelt sich um Angaben zu mittleren Jahrestherapiekosten aus Publikationen, die sich auf abweichende Patientengruppen beziehen. Auch sind nicht medikamentöse Therapieoptionen im Sinne der BST <sup>c</sup> darin nicht berücksichtigt. Zusätzlich liegen keine ausreichenden Angaben zur Berücksichtigung von Pflichtrabatten vor.
<p>a: Angaben des pU  b: Die Patientinnen und Patienten erhalten zusätzlich eine BST, für die zusätzliche Kosten anfallen.  c: bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie]) unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen  BST: bestmögliche symptomatische Therapie; CF: zystische Fibrose; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 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.

*„Orkambi ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).*

##### ***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

*Die Standarddosierungsempfehlungen sind nachfolgender Tabelle zu entnehmen.*

<b>Tabelle: Dosierungsempfehlungen für Orkambi bei Patienten ab 6 Jahren</b>		
<b>Alter</b>	<b>Orkambi-Dosis</b>	<b>Gesamttagesdosis</b>
<i>6 bis 11 Jahre</i>	<i>Zwei Tabletten Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg alle 12 Stunden</i>	<i>Lumacaftor 400 mg/ Ivacaftor 500 mg</i>
<i>12 Jahre und älter</i>	<i>Zwei Tabletten Lumacaftor 200 mg/Ivacaftor 125 mg alle 12 Stunden</i>	<i>Lumacaftor 800 mg/ Ivacaftor 500 mg</i>

*Orkambi sollte mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden. Eine fetthaltige Mahlzeit oder ein fetthaltiger Imbiss ist direkt vor oder direkt nach der Dosis einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).*

### *Vergessene Dosis*

*Sind seit der ausgelassenen Dosis weniger als 6 Stunden vergangen, sollte die vorgesehene Dosis Orkambi 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 einer Orkambi-Behandlung in der ersten Behandlungswoche eine Dosisreduktion auf eine Tablette täglich (Gesamttagesdosis von Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren; Gesamttagesdosis von Lumacaftor 200 mg/Ivacaftor 125 mg*

bei Patienten ab 12 Jahren) 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 mit Orkambi länger als eine Woche unterbrochen und dann wieder aufgenommen wird, während der Patient starke CYP3A-Inhibitoren einnimmt, muss die Orkambi-Dosis in der ersten Behandlungswoche nach Wiederaufnahme der Therapie auf eine Tablette täglich reduziert werden. Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

### Besondere Patientengruppen

#### *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 von Orkambi 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 der Fachinformation).

Zu Dosisanpassungen bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion siehe nachfolgende Tabelle.

<b><i>Tabelle: Empfehlungen für die Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</i></b>		
<b><i>Einschränkung der Leberfunktion</i></b>	<b><i>Dosisanpassung</i></b>	<b><i>Gesamttagesdosis</i></b>
<i>Leicht eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A)</i>	<i>Keine Dosisanpassung</i>	<i>Für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren</i>  <i>400 mg Lumacaftor + 500 mg Ivacaftor</i>  <i>Für Patienten ab 12 Jahren</i>  <i>800 mg Lumacaftor + 500 mg Ivacaftor</i>

<i>Mittelschwer eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B)</i>	<i>2 Tabletten am Morgen + 1 Tablette am Abend (12 Stunden später)</i>	<i>Für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren</i>  <i>300 mg Lumacaftor + 375 mg Ivacaftor</i>  <i>Für Patienten ab 12 Jahren</i>  <i>600 mg Lumacaftor + 375 mg Ivacaftor</i>
<i>Stark eingeschränkte Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C)</i>	<i>1 Tablette alle 12 Stunden (oder eine niedrigere Dosis)</i>	<i>Für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren</i>  <i>200 mg Lumacaftor + 250 mg Ivacaftor (oder eine niedrigere Dosis)</i>  <i>Für Patienten ab 12 Jahren</i>  <i>400 mg Lumacaftor + 250 mg Ivacaftor (oder eine niedrigere Dosis)</i>

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

*Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz sollte Orkambi mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). ormatvorlage  
Ältere Patienten*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi bei Patienten ab 65 Jahren wurde nicht untersucht.*

#### *Kinder und Jugendliche*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi bei Kindern unter 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).*

#### *Art der Anwendung*



*Zum Einnehmen. Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten unzerkaut zu schlucken. Die Patienten sollen die Tabletten nicht kauen, zerbrechen oder auflösen. Die Patienten können mit der Einnahme von Orkambi an jedem beliebigen Wochentag beginnen.*

***Gegenanzeigen***

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

## 5 Literatur

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

1. 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]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Vertex. Orkambi Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2018 [Zugriff: 21.03.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
5. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. 2009.
6. Knelangen M, Hausner E, Metzendorf MI, Sturtz S, Waffenschmidt S. Trial registry searches for randomized controlled trials of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. *J Clin Epidemiol* 2018; 94: 69-75.
7. Aurora P, Gustafsson P, Bush A, Lindblad A, Oliver C, Wallis CE et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2004; 59(12): 1068-1073.
8. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozłowska W, Lum S et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(6): 752-758.
9. Ellemunter H, Fuchs SI, Unsinn KM, Freund MC, Waltner-Romen M, Steinkamp G et al. Sensitivity of lung clearance index and chest computed tomography in early CF lung disease. *Respir Med* 2010; 104(12): 1834-1842.
10. Ramsey KA, Rosenow T, Turkovic L, Skoric B, Banton G, Adams AM et al. Lung clearance index and structural lung disease on computed tomography in early cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(1): 60-67.
11. Vermeulen F, Proesmans M, Boon M, Havermans T, De Boeck K. Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2014; 69(1): 39-45.

12. Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, Bush A, Wade A, Oliver C et al. Lung clearance index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax* 2011; 66(6): 481-488.
13. Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Webster H, Davis M, Johnson RC et al. Progression of lung disease in preschool patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(9): 1216-1225.
14. Buzzetti R, Alicandro G, Minicucci L, Notarnicola S, Furnari ML, Giordano G et al. Validation of a predictive survival model in Italian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011; 11(1): 24-29.
15. Hayllar KM, Williams SGJ, Wise AE, Pouria S, Lombard M, Hodson ME et al. A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52(4): 313-317.
16. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326(18): 1187-1191.
17. Liou TG, Adler FR, FitzSimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001; 153(4): 345-352.
18. Schluchter MD, Konstan MW, Davis PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. *Stat Med* 2002; 21(9): 1271-1287.
19. Marcus MS, Sondel SA, Farrell PM, Laxova A, Carey PM, Langhough R et al. Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention. *Am J Clin Nutr* 1991; 54(3): 578-585.
20. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme. 2012.
21. 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 [online]. 02.06.2016 [Zugriff: 15.02.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_D-204\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf).
22. 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; Ivacaftor [online]. 07.02.2013 [Zugriff: 15.02.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2187/2013-02-07\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2187/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_TrG.pdf).

23. 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; Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet) [online]. 19.02.2015 [Zugriff: 15.02.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3114/2015-02-19\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor-nAWG\\_2014-09-01-D-133\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3114/2015-02-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_2014-09-01-D-133_TrG.pdf).
24. University of Miami. Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R): Webauftritt [online]. [Zugriff: 12.04.2018]. URL: [http://www.psy.miami.edu/cfq\\_QLab/index.html](http://www.psy.miami.edu/cfq_QLab/index.html).
25. Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihara J, Montgomery AB. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic pseudomonas aeruginosa airway infection. Chest 2009; 135(6): 1610-1618.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05 [online]. 31.01.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie..pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie..pdf).
27. Mangiapane S, Garrido MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. 2009. (Schriftenreihe Health Technology Assessment; Band 91).
28. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B (Ed). Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2016. Bonn: Mukoviszidose Institut; 2017. URL: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband\\_2016.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2016.pdf).
29. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 07.2017 [Zugriff: 20.11.2017]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2015Bund\\_Juli\\_2017.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf).
30. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit; Bevölkerungsstand zum 30.09.2016 [online]. [Zugriff: 20.11.2017]. URL: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=77359633D27B64C96EAE7DBFCE387C7C.cae3](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=77359633D27B64C96EAE7DBFCE387C7C.cae3).
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / Ivacaftor: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G15-14 [online]. 01.03.2016 [Zugriff: 18.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 372). URL: [https://www.iqwig.de/download/G15-14\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/G15-14_Lumacaftor-Ivacaftor_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf).

32. Mukoviszidose e.V. - Bundesverband Cystische Fibrose. Webauftritt [online]. 18.01.2018 [Zugriff: 14.02.2018]. URL: <https://www.muko.info/>.
33. Sens B, Stern M (Ed). Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. Hannover: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen; 2013. URL: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/qualitaets\\_sicherung\\_mukoviszidose\\_2012.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/qualitaets_sicherung_mukoviszidose_2012.pdf).
34. Vertex Pharmaceuticals. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) [online]. 10.12.2015 [Zugriff: 14.02.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/207/>.
35. Baltin CT, Smaczny C, Wagner TO. Medikamentöse Behandlung von Mukoviszidose: Kostenstruktur und Einsparpotenzial der ambulanten Behandlung. Med Klin 2010; 105(12): 887-900.
36. Heimeshoff M, Hollmeyer H, Schreyögg J, Tiemann O, Staab D. Cost of illness of cystic fibrosis in Germany: results from a large cystic fibrosis centre. Pharmacoeconomics 2012; 30(9): 763-777.

## Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 23: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 5\%$  in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST

Studie  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lumacaftor/ Ivacaftor + BST N = 103	Placebo + BST N = 101
<b>VX14-809-109</b>		
Gesamtrate UEs	98 (95,1)	98 (97,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	74 (71,8)	63 (62,4)
Husten	46 (44,7)	47 (46,5)
Husten mit Auswurf	18 (17,5)	6 (5,9)
Nasenverstopfung	17 (16,5)	8 (7,9)
Schmerzen im Oropharynx	15 (14,6)	10 (9,9)
Sputum vermehrt	11 (10,7)	2 (2,0)
Rhinorrhoe	10 (9,7)	5 (5,0)
Atmung anomal	6 (5,8)	4 (4,0)
Dyspnoe	5 (4,9)	5 (5,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	61 (59,2)	65 (64,4)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	20 (19,4)	18 (17,8)
Infektion der oberen Atemwege	13 (12,6)	10 (9,9)
Rhinitis	6 (5,8)	5 (5,0)
Nasopharyngitis	5 (4,9)	8 (7,9)
virale Infektion der oberen Atemwege	5 (4,9)	8 (7,9)
Grippe	4 (3,9)	6 (5,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	48 (46,6)	43 (42,6)
Schmerzen Oberbauch	13 (12,6)	7 (6,9)
Abdominalschmerz	10 (9,7)	10 (9,9)
Uebelkeit	10 (9,7)	9 (8,9)
Erbrechen	10 (9,7)	10 (9,9)
Diarrhoe	6 (5,8)	4 (4,0)
Obstipation	5 (4,9)	8 (7,9)
Untersuchungen	36 (35,0)	33 (32,7)
Alaninaminotransferase erhöht	8 (7,8)	9 (8,9)
Test auf Bakterien positiv	7 (6,8)	8 (7,9)
Aspartataminotransferase erhöht	6 (5,8)	7 (6,9)
forciertes Expirationsvolumen erniedrigt	5 (4,9)	5 (5,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige UEs (in der SOC oder im PT  $\geq 5\%$  in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST (Fortsetzung)

Studie SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lumacaftor/ Ivacaftor + BST N = 103	Placebo + BST N = 101
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (23,3)	33 (32,7)
Fieber	15 (14,6)	20 (19,8)
Ermuedung	9 (8,7)	11 (10,9)
Erkrankungen des Nervensystems	15 (14,6)	12 (11,9)
Kopfschmerz	13 (12,6)	9 (8,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	13 (12,6)	6 (5,9)
Ausschlag	6 (5,8)	1 (1,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (11,7)	2 (2,0)
Augenerkrankungen	10 (9,7)	6 (5,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (6,8)	7 (6,9)
Appetit vermindert	3 (2,9)	6 (5,9)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	6 (5,8)	6 (5,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	6 (5,8)	7 (6,9)
Arthralgie	1 (1,0)	5 (5,0)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (1,9)	7 (6,9)

a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  
 BST: bestmögliche symptomatische Therapie; 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; vs.: versus

Tabelle 24: Alle SUEs (in der SOC oder im PT in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST

Studie  SOC <sup>a</sup> PT <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>b</sup>	
	Lumacaftor/ Ivacaftor + BST N = 103	Placebo + BST N = 101
<b>VX14-809-109</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	13 (12,6)	11 (10,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (9,7)	6 (5,9)
Infektioese pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose	8 (7,8)	5 (4,5)
allergische bronchopulmonale Aspergillose	1 (1,0)	0 (0)
Pneumonie	1 (1,0)	1 (1,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,0)	1 (1,0)
Arzneimittelwechselwirkung	1 (1,0)	0 (0)
Gerätebedingte Thrombose	0 (0)	1 (1,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,0)	0 (0)
Eingriffsbedingter Angstzustand	1 (1,0)	0 (0)
Untersuchungen	1 (1,0)	2 (2,0)
Test auf Bakterien positiv	1 (1,0)	0 (0)
Alaninaminotransferase erhöht	0 (0)	1 (1,0)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0)	1 (1,0)
Transaminasen erhöht	0 (0)	1 (1,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,0)	0 (0)
obstruktive Atemwegserkrankung	1 (1,0)	0 (0)
Gefäßkrankungen	1 (1,0)	0 (0)
schlechter venöser Zugang	1 (1,0)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	1 (1,0)
Lymphadenitis	0 (0)	1 (1,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	3 (3,0)
Obstipation	0 (0)	1 (1,0)
Distales intestinales Obstruktionssyndrom	0 (0)	2 (2,0)
a: MedDRA Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: eigene Berechnung BST: bestmögliche symptomatische Therapie; 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; vs.: versus		



Tabelle 25: Alle Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT in mindestens 1 Studienarm)  
– RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Lumacaftor/Ivacaftor + BST N = 103	Placebo + BST N = 101
<b>SOC<sup>a</sup></b>		
<b>PT<sup>a</sup></b>		
<b>VX14-809-109</b>		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	3 (2,9)	2 (2,0)
Untersuchungen	2 (1,9)	2 (2,0)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (1,0)	1 (1,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (1,0)	1 (1,0)
Transaminasen erhöht	1 (1,0)	1 (1,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,0)	0 (0)
Atmung anomal	1 (1,0)	0 (0)
a: MedDRA Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BST: bestmögliche symptomatische Therapie; 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; vs.: versus		

## **Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte 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 umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

<b>Institution</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 3 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 4 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Winfried Klümpen, Mukoviszidose e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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