

IQWiG-Berichte – Nr. 768

**Lumacaftor/Ivacaftor
(zystische Fibrose bei Kindern
zwischen 2 und 5 Jahren) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A19-13
Version: 1.0
Stand: 13.05.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.02.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-13

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Matthias Breidert, Stadtklinik Waid, Abteilung Gastroenterologie/Hepatology, Zürich

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Claudia Selbach
- Ulrike Lampert
- Matthias Maiworm
- Sabine Ostlender
- Min Ripoll
- Sonja Schiller
- Beate Wieseler
- Natalia Wolfram

Schlagwörter: Lumacaftor, Ivacaftor, Zystische Fibrose, Nutzenbewertung, NCT02797132

Keywords: Lumacaftor, Ivacaftor, Cystic Fibrosis, Benefit Assessment, NCT02797132

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	8
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	9
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	10
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	10
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	10
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	11
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	11
2.7.3.2 Studienpool	13
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	13
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	13
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	13
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	13
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	14
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	14
2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	14

2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	15
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	15
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	15
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	16
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	16
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	17
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	17
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	17
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	17
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	19
3.2.1	Behandlungsdauer	19
3.2.2	Verbrauch	19
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	20
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	20
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	20
3.2.6	Versorgungsanteile	20
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	20
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	21
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	21
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	21
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	21
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22
5	Literatur	27
	Anhang A – Ergänzende Informationen zur Studie VX15-809-115 (NCT02797132).....	30
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor	3
Tabelle 3: Lumacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor	6
Tabelle 5: Lumacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 6: Lumacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	21
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	21
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	22
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – Non-RCT mit Lumacaftor/Ivacaftor	30
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – Non-RCT mit Lumacaftor/Ivacaftor	31
Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT mit Lumacaftor/Ivacaftor	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMI	Body-Mass-Index
BSC	Best supportive Care
CF	Cystic Fibrosis (zystische Fibrose)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
FEV ₁	Forced expiratory Volume in one Second (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LCI	Lung Clearance Index (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.
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

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 11.02.2019 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.

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

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
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 11.02.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) im Alter zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance (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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	BSC ^b
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätischer Maßnahmen) gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CF: zystische Fibrose; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Therapeutische Maßnahmen, die der G-BA unter der BSC konkretisiert, erwähnt der pU bei seiner Benennung nicht.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Die Umsetzung der BSC (entsprechend der Festlegung des G-BA) wird in den Studien 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.

Ergebnisse

Der pU identifiziert keine RCTs mit verfügbaren Ergebnissen in der zu bewertenden Population (Kinder im Alter zwischen 2 und 5 Jahren). Aus diesem Grund legt der pU die 1-armige Studie VX15-809-115 vor, in der die Kinder mit der zu bewertenden Erkrankung mit Lumacaftor/Ivacaftor (zusätzlich zu deren Basistherapie) über 24 Wochen behandelt wurden.

Aus den Ergebnissen der Studie VX15-809-115 leitet der pU einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Er begründet dies mit der Übertragbarkeit des vom G-BA festgestellten Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren bzw. Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren aufgrund der gleichen genetischen Grunderkrankung und Vorteile des frühestmöglichen kausalen Behandlungsbeginns. Hierfür stellt der pU die Ergebnisse aus der 1-armigen Studie als Anteile der Patientinnen und Patienten mit Ereignis bzw. als Anzahl der Ereignisse pro Patientenjahre (Endpunkte mit binären Daten) dar oder als Vorher-nachher-Vergleich (Endpunkte mit kontinuierlichen Daten).

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf die zu bewertende Population zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung des pU nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren lässt sich aus den vom pU vorgelegten Daten aus folgenden Gründen nicht ableiten:

- Die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis von 1-armigen Studien wäre nur im Falle von sehr großen (dramatischen) Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Hierfür wären allerdings Daten aus Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Diese legt der pU nicht vor. Auch zeigen sich in der 1-armigen Studie VX15-809-115 keine derart dramatischen Ergebnisse, welche die Ableitung eines Zusatznutzens ohne Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie rechtfertigen könnten.
- Unabhängig davon, ob die vom pU formulierten Voraussetzungen für eine Übertragung von Studienergebnissen ausreichend und auch erfüllt sind, ist zu beachten, dass es sich bei der CF um eine progrediente Erkrankung handelt. Die Übertragbarkeit erscheint umso fraglicher, je größer der Altersunterschied zwischen der zu untersuchenden Population und der Population, von der übertragen werden soll, ist. Damit erscheinen Daten zu Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren für eine Übertragung auf Kinder zwischen 2 und 5 Jahren noch weniger geeignet als solche von Kindern zwischen 6 und 11 Jahren.
- Die Übertragung des Zusatznutzens von Kindern zwischen 6 und 11 Jahren auf die Kinder zwischen 2 und 5 Jahren ist dabei auch nicht möglich. Die für die Bewertung des Zusatznutzens bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren herangezogene RCT VX14-809-109 zeigte in der Bewertung A18-08 durch das IQWiG weder positive noch negative Effekte von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in patientenrelevanten Endpunkten. Die Feststellung eines nicht quantifizierbaren

Zusatznutzens durch den G-BA basierte auf dem Endpunkt Lung Clearance Index (LCI)_{2,5}, den der G-BA selbst als nicht validen Surrogatendpunkt eingestuft hat. Abgesehen davon, dass für Kinder zwischen 2 und 5 Jahren keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt zur Vergleichstherapie vorliegen, sind die Ergebnisse zu Lumacaftor/Ivacaftor aus der 1-armigen Studie VX15-809-115 zu diesem Endpunkt nicht verwertbar, da ein sehr hoher Anteil der Kinder in der Auswertung nicht berücksichtigt wurde, nämlich 54 % der über 3-Jährigen, bei denen LCI_{2,5} im Rahmen einer Substudie gemessen wurde. Folglich können die Ergebnisse bei den Kindern zwischen 6 und 11 Jahren auch nicht den Ergebnissen aus der vorliegenden Studie VX15-809-115 gegenübergestellt werden.

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:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätischer Maßnahmen) gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CF: zystische Fibrose; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) im Alter zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance (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

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	BSC ^b
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätischer Maßnahmen) gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CF: zystische Fibrose; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie, benutzt hierfür in seinem Dossier die Bezeichnung „bestmögliche symptomatische Therapie“. Therapeutische Maßnahmen, die der G-BA unter der BSC konkretisiert, erwähnt der pU bei seiner Benennung nicht.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Die Umsetzung der BSC (entsprechend der Festlegung des G-BA) wird in den Studien 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 im Wesentlichen den Einschlusskriterien des pU. Allerdings zieht er für die Bewertung des Zusatznutzens auch nicht randomisierte Studien heran.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Lumacaftor/Ivacaftor (Stand zum 26.11.2018)
- bibliografische Recherche zu Lumacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 26.11.2018)
- Suche in Studienregistern zu Lumacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 26.11.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Lumacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 25.02.2019)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCTs mit verfügbaren Ergebnissen in der zu bewertenden Population (Kinder im Alter zwischen 2 und 5 Jahren). Es wurde zwar die potenziell relevante RCT VX16-809-121 identifiziert. Zum jetzigen Zeitpunkt sind jedoch keine Ergebnisse aus dieser RCT verfügbar [3].

Da keine direkt vergleichenden Daten vorliegen, legt der pU die 1-armige Studie VX15-809-115 (NCT02797132) vor, in der die Kinder mit der zu bewertenden Erkrankung mit Lumacaftor/Ivacaftor (zusätzlich zu deren Basistherapie) über 24 Wochen behandelt wurden. Dieser Behandlungsphase schloss sich eine 2-wöchige Auswaschphase an (für zusätzliche Informationen zur Studie siehe Anhang A).

Aus den Ergebnissen dieser Studie leitet der pU einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Er begründet dies mit der Übertragbarkeit des Zusatznutzens für Lumacaftor/Ivacaftor von Kindern zwischen 6 und 11 Jahren [4] bzw. Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren [5]. Hierfür stellt der pU die Ergebnisse aus der 1-armigen Studie als Anteile der Patientinnen und Patienten mit Ereignis bzw. als Anzahl der Ereignisse pro Patientenjahre (Endpunkte mit binären Daten) dar oder als Vorher-nachher-Vergleich (Endpunkte mit kontinuierlichen Daten).

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf die zu bewertende Population zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung des pU nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren lässt sich aus den vom pU vorgelegten Daten nicht ableiten. Dies wird nachfolgend begründet.

Kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie; Effekte nicht groß genug

Die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis von 1-armigen Studien wäre nur im Falle von sehr großen (dramatischen) Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich [6]. Hierfür wären allerdings Daten aus Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Diese legt der pU nicht vor. Folglich legt der pU auch keinen Vergleich zwischen einer Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor und BSC vor, sodass sich Behandlungseffekte von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht abschätzen lassen.

Auch zeigen sich in der 1-armigen Studie VX15-809-115 keine derart dramatischen Ergebnisse, welche die Ableitung eines Zusatznutzens ohne Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie rechtfertigen könnten. Es zeigt sich in keinem der vom pU dargestellten Endpunkte eine dramatische Änderung nach 24 Wochen Therapie im Vergleich zum Studienbeginn oder nach 2 Wochen nach Therapieende (Woche 26) im Vergleich zu Woche 24 [7].

Übertragung des Zusatznutzens nicht möglich

Der pU überträgt den festgestellten Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren sowie den festgestellten Zusatznutzen für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren auf die zu bewertende Patientenpopulation der Kinder zwischen 2 und 5 Jahren. Er hält die Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Basis der RCTs mit älteren Patientinnen und Patienten aufgrund der gleichen Mutation im CFTR-Gen und dem erstrebenswerten frühen Behandlungsbeginn für plausibel.

Unabhängig davon, ob die vom pU formulierten Voraussetzungen für eine Übertragung von Studienergebnissen ausreichend und auch erfüllt sind, ist zu beachten, dass es sich bei der CF um eine progrediente Erkrankung handelt. Die Übertragbarkeit erscheint umso fraglicher, je größer der Altersunterschied zwischen der zu untersuchenden Population und der Population, von der übertragen werden soll, ist. Damit erscheinen Daten zu Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren für eine Übertragung auf Kinder zwischen 2 und 5 Jahren noch weniger geeignet als solche von Kindern zwischen 6 und 11 Jahren.

Die Übertragung des Zusatznutzens von Kindern zwischen 6 und 11 Jahren auf die Kinder zwischen 2 und 5 Jahren ist dabei aus dem folgenden Grund nicht möglich: Die für die Bewertung des Zusatznutzens bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren herangezogene RCT VX14-809-109 zeigte in der Bewertung durch das IQWiG weder positive noch negative Effekte von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in patientenrelevanten Endpunkten [8]. Die Feststellung eines nicht quantifizierbaren Zusatznutzens durch den G-BA basierte auf dem Endpunkt Lung Clearance Index (LCI)_{2,5}, den der G-BA selbst als nicht validen Surrogatendpunkt eingestuft hat [8-10]. Abgesehen davon, dass für Kinder zwischen 2 und 5 Jahren keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt zur Vergleichstherapie vorliegen, sind die Ergebnisse zu Lumacaftor/Ivacaftor aus der 1-armigen Studie VX15-809-115 zu diesem Endpunkt nicht verwertbar. Der LCI_{2,5} wurde im Rahmen einer Substudie innerhalb der Studie VX15-809-115 bei Kindern ab 3 Jahren in ausgewählten Zentren gemessen. Lediglich 37 der 60 in die Studie VX15-809-115 eingeschlossenen Kinder nahmen an dieser Substudie teil. In die Auswertung der Änderung zu Woche 24 im Vergleich zu Studienbeginn sind dabei lediglich Daten von 17 Kindern eingegangen. Folglich ist ein sehr hoher Anteil von 54 % der an der Substudie teilnehmenden Kinder in der Auswertung nicht berücksichtigt. Damit sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt nicht verwertbar und können auch nicht den Ergebnissen der Kinder zwischen 6 und 11 Jahren gegenübergestellt werden.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Lumacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätischer Maßnahmen) gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CF: zystische Fibrose; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

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 2 und 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätischer Maßnahmen) gewährleistet.

Der pU benennt bestmögliche symptomatische Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie. Da aus den Angaben des pU und des G-BA hervorgeht, dass dies als synonyme Begriff für den vom G-BA verwendeten Begriff „Best supportive Care“ zu verstehen ist, folgt der pU damit grundsätzlich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. In seiner Definition der Vergleichstherapie erwähnt der pU allerdings nicht die therapeutischen Maßnahmen, die der G-BA unter der BSC konkretisiert (s. o.). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die potenziell relevanten Studien die Umsetzung der Maßnahmen der BSC überprüft.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

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

Der pU gibt als Ziel seiner Nutzenbewertung an, das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombinationstherapie Lumacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von Kleinkindern mit CF gegenüber bestmöglicher symptomatischer Therapie anhand patientenrelevanter Endpunkte für Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit darzustellen. Er beschränkt sich dabei auf die Indikationserweiterung für Kinder im Alter zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F580del-Mutation im CFTR-Gen sind. Er gibt an, den Nachweis auf Basis der 1-armigen Zulassungsstudie VX15-809-115 zu führen.

Die Fragestellung des pU entspricht im Wesentlichen der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis der 1-armigen Studie VX15-809-115 ist jedoch nicht sachgerecht (siehe Abschnitt 2.3).

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienauswahl des pU sind für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet. Nachdem der pU unter dem Einschlusskriterium RCT keine relevante Studie findet, weitet er dieses Kriterium auf alle klinischen Studien am Menschen

aus. Er weitet jedoch nicht das Kriterium der Intervention aus und sucht somit lediglich nach weiteren Untersuchungen zu Lumacaftor/Ivacaftor und nicht nach weiteren Untersuchungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im zu bewertenden Anwendungsgebiet. Einen Vergleich von Ergebnissen einer Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor mit Ergebnissen der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren strebt der pU folglich nicht an.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der 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

Der pU führt die RCT VX16-809-121 mit Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, in seiner Studienliste auf. Diese Studie ist potenziell relevant für die vorliegende Nutzenbewertung. Der pU schließt diese Studie mit der Begründung, dass es sich um eine laufende Studie handelt, aus. Da laut Angaben im Studienregister die Rekrutierung in der Studie noch nicht abgeschlossen ist und die Datenerhebung zum primären Endpunkt voraussichtlich im Juni 2020 abgeschlossen sein wird, kann davon ausgegangen werden, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine Daten aus dieser Studie vorliegen und die Studie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden kann [3].

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 geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie mit verfügbaren Auswertungen identifiziert. Die potenziell relevante laufende Studie VX16-809-121 ist oben im Textabschnitt zur Studienliste des pU beschrieben.

Weitere Untersuchungen

Studienliste des pU

Der pU führt in seiner Studienliste die Studie VX15-809-115 sowie die Folgestudie VX16-809-116 auf.

In der Studie VX16-809-116 konnten alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Studie VX15-809-115 eingeschlossen werden, die mindestens 4 Wochen lang mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt worden waren [11]. Kinder, die nach 24 Wochen Behandlung und Nachbeobachtung im Rahmen der Studie VX15-809-115 die Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor unter stabiler Begleitbehandlung wiederaufnehmen möchten, erhalten im Rahmen der Studie VX16-809-116 Lumacaftor/Ivacaftor entsprechend ihrem Alter und Gewicht. Kinder, die die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor im Rahmen der Studie VX15-809-115 vorzeitig abgebrochen haben oder die Behandlung nach Ende der Studie VX15-809-115 nicht wiederaufnehmen möchten, werden im Rahmen der Studie VX16-809-116 weiter beobachtet, aber nicht weiter behandelt.

Der pU zieht die Studie VX16-809-116 nicht für seine Nutzenbewertung heran, da es sich um eine laufende Studie handelt. Angaben im European Assessment Report (EPAR) ist allerdings zu entnehmen, dass im Rahmen der Zulassung Zwischenanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten dieser Studie durchgeführt wurden [12]. Diese legt der pU im Dossier nicht vor.

Bibliografische Recherche und Suche in Studienregistern

Der pU hat für Lumacaftor/Ivacaftor gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und weitere Untersuchungen durchgeführt. Bei der bibliografischen Recherche nach weiteren Untersuchungen verwendet er in MEDLINE und Embase zusätzlich einen Studienfilter für die Suche nach nicht randomisierten Studien [13]. Dieser Filter ist nicht geeignet nicht randomisierte Studientypen ohne Kontrollgruppe, wie z. B. 1-armige Studien, umfassend zu identifizieren [14].

Da der pU keine Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchgeführt hat, umfasst der Studienpool des pU für weitere Untersuchungen keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern ausschließlich eine 1-armige Studie zu Lumacaftor/Ivacaftor (siehe Abschnitt 2.3). Die Informationsbeschaffung des pU zu den

weiteren Untersuchungen ist daher inhaltlich unvollständig und nicht geeignet, einen Vergleich zwischen Lumacaftor/Ivacaftor und der Vergleichstherapie zu ermöglichen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit wurde verzichtet.

2.7.3.2 Studienpool

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU gibt in Abschnitt 4.3.1.1 des Moduls 4 A die RCT VX16-809-121 an und schließt diese mit der Begründung, dass es sich um eine laufende Studie handelt, aus. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar (siehe Abschnitt 2.7.3.1).

Weitere Untersuchungen

Zur Ableitung des Zusatznutzens schließt der pU die 1-armige Studie VX15-809-115 ein. Diese Studie ist für die Ableitung des Zusatznutzens nicht geeignet. Für eine ausführliche Kommentierung siehe Abschnitt 2.3.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

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

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

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

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Die als weitere Untersuchungen vorgelegten Daten zur Studie VX15-809-115 sind für die Bewertung eines Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 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 zieht zum Nachweis des Zusatznutzens die 1-armige Studie VX15-809-115 heran. Er führt zudem Argumente zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet im Alter zwischen 6 und 11 und ab 12 Jahren an. Zum einen läge die gleiche Mutation im zu bewertenden Anwendungsgebiet wie in den früheren Bewertungen vor. Zum anderen sei ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn in der zu bewertenden Indikation anzustreben.

Die Argumente des pU sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Eine ausführliche Kommentierung des Vorgehens des pU ist Abschnitt 2.3 zu entnehmen.

2.7.8.2 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.

Der pU zieht für die Darstellung des Zusatznutzens die Ergebnisse der 1-armigen Studie VX15-809-115 heran, gibt jedoch selbst an, dass eine direkte Ableitung eines Zusatznutzens auf dieser Evidenzbasis nicht möglich sei. Die Ableitung eines Zusatznutzens beruhe vielmehr auf folgenden Argumenten zur Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren und für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren:

- die positiven Ergebnisse von Lumacaftor/Ivacaftor bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren (abgeleitet aus der Studie VX15-809-115) seien vergleichbar mit denen bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren,
- ein früherer Behandlungsbeginn mit Lumacaftor/Ivacaftor führe zu einem erwarteten kumulativen patientenrelevanten Zusatznutzen,
- der G-BA habe einen beträchtlich Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren und einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren festgestellt.

Die Daten der 1-armigen Studie VX15-809-115 sind nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Auch die Übertragung der

Feststellung eines Zusatznutzens bei älteren Patientinnen und Patienten auf Kinder zwischen 2 und 5 Jahren durch den pU ist nicht möglich (siehe Abschnitt 2.3).

Der pU stellt ausführlich die Vorteile eines frühen Behandlungsbeginns im Anwendungsgebiet dar. Auch wenn allgemein anerkannt ist, dass ein früher Behandlungsbeginn mit BSC erstrebenswert ist, kann aus den Angaben des pU kein Vorteil eines frühen Behandlungsbeginns mit Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber einem frühen Behandlungsbeginn mit BSC abgeleitet werden. Für die Überprüfung dieser Behauptung ist ein Vergleich zwischen Lumacaftor/Ivacaftor und BSC bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren erforderlich. Diesen legt der pU aber nicht vor.

Zusammenfassend ist die Ableitung eines Hinweises auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Kinder zwischen 2 und 5 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, nicht sachgerecht. Es liegen keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage weiterer Untersuchungen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

Der pU begründet die Darstellung der Ergebnisse der 1-armigen Studie VX15-809-115 damit, dass er keine RCT identifiziert hat. Er hält die Übertragbarkeit der Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Basis der RCTs mit Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren sowie im Alter zwischen 6 und 11 Jahren aufgrund der gleichen Mutation im CFTR-Gen und dem erstrebenswerten frühen Behandlungsbeginn für plausibel.

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf die zu bewertende Population zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden RCTs bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren nachvollziehbar. Allerdings ist die konkrete Umsetzung des pU nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.9.3 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.

2.7.9.4 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.

Sowohl das forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV_1) als auch den Body-Mass-Index (BMI) stellt der pU als Surrogatendpunkte für Mortalität dar. Den vom G-BA in der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor herangezogenen Surrogatendpunkt $LCI_{2,5}$ [10] betrachtet der pU an dieser Stelle nicht.

Wie bereits in der Dossierbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor für Kinder ab 6 bis 11 Jahren dargestellt, handelt es sich bei den Endpunkten $LCI_{2,5}$, FEV_1 und BMI nicht um unmittelbar patientenrelevante Endpunkte, sondern um Surrogatendpunkte [8,9]. Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Beantwortung der Frage der Surrogatvalidierung dieser Endpunkte weiterhin nicht geeignet.

Unabhängig von der Frage, ob $LCI_{2,5}$, FEV_1 und BMI als patientenrelevante Endpunkte oder als Surrogatendpunkte für patientenrelevante Endpunkte betrachtet werden können, sind die Ergebnisse dieser Endpunkte aus der 1-armigen Studie VX15-809-115 nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet (siehe Abschnitt 2.3).

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die CF stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU gemäß der Fachinformation [15] korrekt als Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 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 2 und 5 Jahren).

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 GKV-Zielpopulation zieht der pU den aktuellen Berichtsband 2017 des Deutschen Mukoviszidose-Registers heran [16]. Der Berichtsband 2017 liefert Daten aus 91 Einrichtungen innerhalb Deutschlands zu 6106 Patientinnen und Patienten mit CF mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung (Register-Auswertungskollektiv).

Der pU bezeichnet die Patientenzahl des Gesamtkollektivs als verlässliche, hinreichend stabile und plausible Prävalenz für das Jahr 2017. Von ihr ausgehend ermittelt der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte:

1) Der pU zieht 6106 Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs für das Jahr 2017 [16] heran.

2) Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten des Register-Auswertungskollektivs, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen. Hierzu berechnet er zunächst den Anteil an Patientinnen und Patienten, deren Genotypisierung eine homozygote F508del-Mutation ergeben hat (2831 Patientinnen und Patienten) [16], bezogen auf diejenigen, für die eine Genotypisierung durchgeführt wurde (6055 Patientinnen und Patienten) [16]. Diesen Anteil ($2831 / 6055 = 46,75\%$) multipliziert der pU mit der Patientenzahl des Register-Auswertungskollektivs (6106 Patientinnen und Patienten). Dementsprechend geht der pU von 2855 Patientinnen und Patienten aus, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen.

3) Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und zwischen 2 und 5 Jahren alt sind. Hierzu entnimmt der pU der Grafik zur Altersstruktur im oben genannten Berichtsband 2017 [16] den Anteil der Patientinnen und Patienten von zwischen 2 und 5 Jahren im Register-Auswertungskollektiv (8,5 %). Der pU multipliziert diesen Anteil mit der erwarteten Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen (2855 Patientinnen und Patienten). Dementsprechend ermittelt der pU eine Anzahl von 243 Patientinnen und Patienten, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und zwischen 2 und 5 Jahren alt sind.

4) Mit einem GKV-Anteil von 87,24 % [17,18] geht der pU von 212 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und zwischen 2 und 5 Jahren alt sind.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU errechnete Anzahl von 212 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Zwar ist das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist das methodische Vorgehen bezüglich des Schritts 1 nicht adäquat:

Der pU verwendet das Register-Auswertungskollektiv im Jahr 2017 [16]. Dieses Auswertungskollektiv umfasst jedoch ausschließlich die 6106 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 Deutschen Mukoviszidose-Register keine Verlaufsdaten und keine aktuellen Einwilligungserklärungen vorliegen. Dies hat der pU für das Verfahren nach § 35a Abs. 1 Satz 10 (damals) SGB V zu Lumacaftor/ Ivacaftor aus dem Jahr 2015 durch das Heranziehen der Anzahl aller bis zum 31.12.2012 jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten (n: 8042 Patientinnen und Patienten) berücksichtigt [19]. Zwar liegt im Berichtsband 2017 des Deutschen Mukoviszidose-Registers keine Angabe zur Anzahl aller jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten vor. Jedoch ist gemäß der Website des Mukoviszidose e. V. (Mitherausgeber des Berichtsbands) [20] von einer Anzahl von bis zu 8000 Patientinnen und Patienten mit CF in Deutschland auszugehen.

Ausgehend von einer Anzahl von 8000 Patientinnen und Patienten mit CF in Deutschland, ergeben sich 277 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht von einer gleichbleibenden Inzidenz und langsam zunehmenden Lebenserwartung der Patientinnen und Patienten aus. Die Prävalenz setzt er mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung im Auswertungskollektiv des Deutschen Mukoviszidose-Registers im Jahr 2017 [16] gleich (siehe hierzu die Ausführungen zu Schritt 1 oben).

Für die Jahre 2018 bis 2019 geht der pU von einer jährlichen Steigerung der Zahl der im Register registrierten Betroffenen um etwa 5 % aus. Diese Steigerung basiert auf der Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen des Kollektivs der Jahre 2014 bis 2017 im Deutschen Mukoviszidose-Register [16] 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 Deutschen Mukoviszidose-Register [16] zurückzuführen sei und diese Prozesse danach abgeschlossen sein sollten.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

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

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie für an CF erkrankte Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren alt mit homozygoter F508del-Mutation festgelegt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-RL]), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet. Die Kosten einer BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

Die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt werden, erhalten zusätzlich eine BSC. Dadurch fallen bei der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor zusätzliche Kosten für die BSC an. Im Folgenden werden nur die Kosten von Lumacaftor/Ivacaftor bewertet. Der pU operationalisiert BSC und weist diese ausführlich aus. Dies wird jedoch nicht bewertet. Denn die Kosten einer BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Lumacaftor/Ivacaftor sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [15].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Lumacaftor/Ivacaftor sind nachvollziehbar sowie plausibel und entsprechen der Fachinformation [15].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Lumacaftor/Ivacaftor geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2019 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für Lumacaftor/Ivacaftor Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die laut Fachinformation lediglich empfohlen werden [15].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für Lumacaftor/Ivacaftor betragen 152 704,23 bis 152 722,64 €. Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die vom pU berechneten Arzneimittelkosten sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass sukzessive alle infrage kommenden Patientinnen und Patienten mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt werden könnten. Zudem macht der pU Angaben zu den Kontraindikationen, die sich gemäß der Fachinformation [15] ergeben sowie zu Therapieabbrüchen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU errechnete Anzahl von 212 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt eine Unterschätzung dar. Eigene Berechnungen ergeben bis zu 277 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Lumacaftor/Ivacaftor pro Patientin bzw. Patient sind in der Größenordnung plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Lumacaftor/Ivacaftor ist für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Lumacaftor/Ivacaftor ist angezeigt zur Behandlung der CF bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Lumacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätischer Maßnahmen) gewährleistet. BSC: Best supportive Care; CF: zystische Fibrose; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Lumacaftor/Ivacaftor	Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	212	Die Angaben des pU stellen eine Unterschätzung dar. Eigene Berechnungen ergeben bis zu 277 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.
<p>a: Angabe des pU CF: zystische Fibrose; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Lumacaftor/Ivacaftor	Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	152 704,23–152 722,64 ^b	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Lumacaftor/Ivacaftor pro Patientin bzw. Patient sind in der Größenordnung plausibel.
BSC		10 778–23 815	Die Kosten einer BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

a: Angabe des pU
b: Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen die Arzneimittelkosten und die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Patientinnen und Patienten erhalten zusätzlich eine BSC, für die zusätzliche Kosten anfallen.
BSC: Best supportive Care; CF: zystische Fibrose; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Anwendungsgebiete

Orkambi Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 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 Tabelle 1 der Fachinformation zu entnehmen.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Orkambi bei Patienten ab 2 Jahren

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

Orkambi sollte mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden. Eine fetthaltige Mahlzeit oder eine fetthaltige Zwischenmahlzeit ist direkt vor oder direkt nach der Dosis einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2 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 einen Beutel jeden zweiten Tag (Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg; Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von 14 kg oder mehr) vorgenommen werden, um die Induktionswirkung von Lumacaftor im Steady State zu berücksichtigen. Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen.

Wenn die Behandlung 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 einen Beutel jeden zweiten Tag reduziert werden (Lumacaftor 100 mg/Ivacaftor 125 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 14 kg; Lumacaftor 150 mg/Ivacaftor 188 mg bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit einem Körpergewicht von 14 kg oder mehr). Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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 Tabelle 2 der Fachinformation.

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Jeder Beutel ist nur zur einmaligen Verwendung vorgesehen.

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

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]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. 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 Pharmaceuticals. A study to explore the impact of lumacaftor/ivacaftor on disease progression in subjects aged 2 through 5 years with cystic fibrosis, homozygous for F508del: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.12.2018 [Zugriff: 26.03.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03625466>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind) [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 15.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3441/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_BAnz.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Lumacaftor/Ivacaftor [online]. 02.06.2016 [Zugriff: 15.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2603/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_BAnz.pdf.
6. 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>.
7. Vertex Pharmaceuticals. Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 30.01.2018 [Zugriff: 08.02.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2283/2018-01-30_Modul4A_Lumacaftor-Ivacaftor.pdf.

8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-08 [online]. 27.04.2018 [Zugriff: 03.05.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 620). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-08_Lumacaftor-Ivacaftor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose): Addendum zum Auftrag A18-08; Auftrag A18-39 [online]. 10.07.2018 [Zugriff: 03.08.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 643). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-39_Lumacaftor-Ivacaftor_Addendum-zum-Auftrag-A18-08_V1-0.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind) [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 26.03.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf.
11. Vertex Pharmaceuticals. A rollover safety study of lumacaftor/ivacaftor in subjects aged 2 years and older with cystic fibrosis, homozygous for the F508del-CFTR mutation: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.01.2019 [Zugriff: 02.04.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03125395>.
12. European Medicines Agency. Orkambi: European public assessment report; variation EMEA/H/C/003954/X/0034/G [online]. 15.11.2018 [Zugriff: 02.04.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/orkambi-h-c-3954-x-0034-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
13. Furlan AD, Irvin E, Bombardier C. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. J Clin Epidemiol 2006; 59(12): 1303-1311.
14. Hausner E, Metzendorf MI, Richter B, Lotz F, Waffenschmidt S. Study filters for non-randomized studies of interventions consistently lacked sensitivity upon external validation. BMC Med Res Methodol 2018; 18(1): 171.
15. Vertex. Orkambi Granulat im Beutel: Fachinformation [online]. 01.2019 [Zugriff: 26.03.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2017 [online]. 31.10.2018. URL: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2017.pdf.

17. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 06.2018 [Zugriff: 30.11.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni2018.pdf.
18. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerungsstand zum 31.03.2018 [online]. [Zugriff: 30.11.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=295705D634B055AACBDB01E914A343F9.InternetLive1.
19. 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.
20. Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose. Selbstbestimmt leben mit Mukoviszidose [online]. [Zugriff: 08.03.2018]. URL: <https://www.muko.info>.

Anhang A – Ergänzende Informationen zur Studie VX15-809-115 (NCT02797132)

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – Non-RCT mit Lumacaftor/Ivacaftor

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
VX15-809-115	Non-RCT, offen, 2-phasige Studiendurchführung (Part A und Part B)	Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.	Part A ^b : Lumacaftor/Ivacaftor 100 mg/125 mg alle 12 Stunden (< 14 kg Körpergewicht) (N = 4) Lumacaftor/Ivacaftor 150 mg/188 mg alle 12 Stunden (≥ 14 kg Körpergewicht) (N = 8) Part B: Lumacaftor/Ivacaftor 100 mg/125 mg alle 12 Stunden (< 14 kg Körpergewicht) (N = 19) Lumacaftor/Ivacaftor 150 mg/188 mg alle 12 Stunden (≥ 14 kg Körpergewicht) (N = 41)	Part A ^b : Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: 15 Tage Nachbeobachtung: 10 Tage Part B: Screening: bis zu 28 Tage Behandlung: 24 Wochen Nachbeobachtung: 2 Wochen	Part A ^b : USA 05/2016–09/2016 Part B: Nordamerika 12/2016–09/2017	Part A ^b : primär: Pharmakokinetik sekundär: Laborwerte, UEs Part B: primär: UEs sekundär: Laborwerte, Pharmakodynamik, Pharmakokinetik
<p>a: Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. b: Der Part wird vom pU in seiner Nutzenbewertung nicht berücksichtigt und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt. CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention – Non-RCT mit Lumacaftor/Ivacaftor

Studie	Intervention
VX15-809-115	<p data-bbox="379 324 1198 394">Kinder mit < 14 kg Körpergewicht zu Studienbeginn: Lumacaftor/Ivacaftor 100 mg/125 mg alle 12 Stunden mit fetthaltiger Mahlzeit</p> <p data-bbox="379 394 1198 463">Kinder mit ≥ 14 kg Körpergewicht zu Studienbeginn: Lumacaftor/Ivacaftor 150 mg/188 mg alle 12 Stunden mit fetthaltiger Mahlzeit</p> <p data-bbox="379 506 1171 535">Dosisanpassungen und Medikationsunterbrechungen waren nicht erlaubt.</p> <p data-bbox="379 577 1275 669">Zusätzlich zu Lumacaftor/Ivacaftor wurde die Basismedikation gegeben. Es wurde empfohlen, die Basismedikation 4 Wochen vor Studienbeginn bis zum Ende der Beobachtung stabil zu halten.</p> <p data-bbox="379 680 568 710">Vorbehandlung</p> <ul data-bbox="379 719 823 748" style="list-style-type: none"> ▪ Transplantationen waren nicht erlaubt. <p data-bbox="379 790 600 819">Begleitbehandlung</p> <ul data-bbox="379 828 916 857" style="list-style-type: none"> ▪ Starke CYP3A-Induktoren waren nicht erlaubt.
CYP: Cytochrom P450; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT mit Lumacaftor/Ivacaftor

Studie	Lumacaftor/Ivacaftor
Charakteristika	
Kategorie	
VX15-809-115	N = 60
Lumacaftor/Ivacaftor Dosierung	
100 mg/125 mg	19 (31,7 ^a)
150 mg/188 mg	41 (68,3 ^a)
Alter [Jahre], n (%)	
< 3 Jahre	19 (31,7)
≥ 3 Jahre	41 (68,3)
Geschlecht [w / m], %	48 / 52
BMI [kg/m ²], MW (SD)	16,0 (1,0)
Abstammung, n (%)	
weiß	59 (98,3)
andere	1 (1,7)
FEV ₁ % zu Studienbeginn	n = 17 MW (SD): 83,8 (10,9)
LCI _{2,5} zu Studienbeginn	n = 24 MW (SD): 9,0 (1,9)
Begleitbehandlung zu Studienbeginn ^b , n (%)	
Antibiotika	9 (15,0)
Physiotherapie	50 (83,3)
inhalative Medikation	55 (91,7 ^a)
Bronchodilatoren	53 (88,3)
Mukolytika	49 (81,7)
Therapieabbruch, n (%)	4 (6,7)
Studienabbruch, n (%)	3 (5,0)
a: eigene Berechnung	
b: Alle Patientinnen und Patienten erhielten sowohl vor als auch während der Studie Pankreasenzyme. Während der Studie erhielten 49 (81,7 %) Kinder Antibiotika, 51 (85,0 %) Kinder Physiotherapie, 56 (93,3 %) Kinder inhalative Medikation, darunter 54 (90,0 %) Kinder Bronchodilatoren und 51 (85,0 %) Kinder Mukolytika.	
FEV ₁ : forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; LCI: Lung Clearance Index; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich	

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

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Breidert, Matthias	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein	nein

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 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.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym, Mukoviszidose e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	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 pharmazeutischem 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)?