

# Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose, 1 bis < 2 Jahre, F508del- Mutation, homozygot)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

## DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-72

Version: 1.0

Stand: 05.10.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1651

DOI: 10.60584/A23-72

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose, 1 bis < 2 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

12.07.2023

## Interne Projektnummer

A23-72

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-72>

## 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**

**Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose, 1 bis < 2 Jahre, F508del-Mutation, homozygot); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-72>.

**Schlagwörter**

Lumacaftor, Ivacaftor, Zystische Fibrose, Kleinkind, Nutzenbewertung

**Keywords**

Lumacaftor, Ivacaftor, Cystic Fibrosis, Infant, Benefit Assessment

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- TOF Wagner

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

### **Beteiligung von Betroffenen**

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

Das IQWiG dankt der / dem Betroffenen und dem Mukoviszidose Institut – gemeinnützige Gesellschaft für Forschung und Therapieentwicklung mbH für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die / der Betroffene sowie das Mukoviszidose Institut – gemeinnützige Gesellschaft für Forschung und Therapieentwicklung mbH waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

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

- Sascha Abbas
- Christiane Balg
- Charlotte Guddat
- Simone Johner
- Ulrike Lampert
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 3</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Lumacaftor/Ivacaftor Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 1 Jahr, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind.

Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung sind Kinder im Alter von 1 bis < 2 Jahren.

### **1.2 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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.07.2023 übermittelt.

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

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

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

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

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.

### 1.3 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)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<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>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

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



Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

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

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.8</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.9</b>
<b>I 3.1 Vom pU vorgelegte Daten .....</b>	<b>I.9</b>
<b>I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Daten.....</b>	<b>I.11</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.13</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.14</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.15</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.18</b>
<b>I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.19</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor .....	I.5
Tabelle 3: Lumacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor .....	I.8
Tabelle 5: Lumacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.14

**I Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
BSC	Best supportive Care
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
EPAR	European Public Assessment Report
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PAES	Post-authorisation efficacy study
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

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

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor

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

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

## **Ergebnisse**

### ***Vom pU vorgelegte Daten***

#### *Studie VX16-809-122*

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

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

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

### ***Bewertung der vom pU vorgelegten Daten***

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



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

### Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 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 im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor

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

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

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

### I 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 24.04.2023)
- bibliografische Recherche zu Lumacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 25.04.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Lumacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 20.04.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Lumacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 20.04.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Lumacaftor/Ivacaftor (letzte Suche am 31.07.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für den Vergleich von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Aufgrund fehlender direkt vergleichender Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU zusätzlich eine Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten Studien für die Intervention durch und identifiziert die 1-armige Studie VX16-809-122 [2] (siehe nachfolgender Abschnitt). Eine Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU nicht durch. Zur Ableitung des Zusatznutzens strebt der pU eine Übertragung von Studienergebnissen älterer Patientengruppen im Anwendungsgebiet auf die für die Nutzenbewertung relevante Population der 1- bis < 2-Jährigen an.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, abzuleiten. Dies wird im Folgenden näher begründet.

#### I 3.1 Vom pU vorgelegte Daten

##### Studie VX16-809-122

Die Studie VX16-809-122 ist eine 1-armige, offene Studie zu Lumacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Gemäß Einschlusskriterien musste über das Vorliegen der Mutation hinaus entweder i) eine Schweißchloridkonzentration  $\geq 60$  mmol/l

und/oder ii) eine chronische sinopulmonale Erkrankung oder gastrointestinale/ernährungsbedingte Anomalie vorliegen. Die Studiendurchführung erfolgte in 2 Teilen (Teil A und Teil B). Die Behandlungsdauer in Teil A der Studie betrug lediglich 15 Tage, in Teil B 24 Wochen. Aufgrund der kurzen Behandlungsdauer in Teil A der Studie (< 24 Wochen) betrachtet der pU für die Nutzenbewertung ausschließlich Teil B. In Teil B der Studie wurde Lumacaftor/Ivacaftor-Granulat insgesamt 46 Kleinkindern mit einer dem Körpergewicht angepassten Dosierung gemäß Fachinformation verabreicht [3]. An die 24-wöchige Behandlungsphase schloss sich eine 2-wöchige Auswaschphase mit abschließender Sicherheits-Follow-up-Visite an. Patientinnen und Patienten hatten im Anschluss die Möglichkeit an einer 1-armigen Verlängerungsstudie (Studie VX19-809-124 [4]) teilzunehmen. Ergebnisse zur Verlängerungsstudie liegen gemäß Angaben des pU noch nicht vor. Primäre Endpunkte der Studie VX16-809-122 (Teil B) waren die Sicherheit und Verträglichkeit von Lumacaftor/Ivacaftor erhoben anhand von unerwünschten Ereignissen, Laborparametern, Elektrokardiogrammen, Vitalzeichen, Pulsoxymetrie und ophthalmologischen Werten. Sekundäre Endpunkte waren die Schweißchloridkonzentration sowie pharmakokinetische Parameter von Lumacaftor/Ivacaftor und dessen Metaboliten.

### **Argumentation des pU zur Übertragbarkeit**

Zur Ableitung des Zusatznutzens legt der pU die Ergebnisse der 1-armigen Studie VX16-809-122 bei Kindern im Alter von 1 bis < 2 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Da es sich bei der Studie lediglich um eine 1-armige Studie handelt, bezieht sich der pU in seiner Argumentation zum Zusatznutzen außerdem auch auf frühere Nutzenbewertungen bei älteren Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet (2-5 Jahre [5-8], 6 bis < 12 Jahre [9,10], ≥ 12 Jahre [11,12]). Aus Sicht des pU könnten die Ergebnisse der älteren Patientinnen und Patienten auf Kinder im Alter von 1 bis < 2 Jahren übertragen und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Dies begründet der pU mit einem aus seiner Sicht vergleichbaren Wirkprinzip von Lumacaftor/Ivacaftor bei unterschiedlichen Altersgruppen, dem vergleichbaren Krankheitsverlauf bei Patientinnen und Patienten mit der gleichen Mutation sowie gleichgerichteten klinischen Effekten in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit in den unterschiedlichen Altersgruppen. Darüber hinaus sieht der pU als maßgebliches Kriterium für eine Übertragung, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie mit BSC für alle Altersgruppen > 1 Jahr identisch ist. Der G-BA hatte in den Nutzenbewertungen bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren auf Basis von 2 RCTs einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, bei Patientinnen und Patienten von 6 bis 11 Jahren bzw. 2 bis 5 Jahren auf Basis jeweils 1 RCT und unter Berücksichtigung von Evidenz aus den älteren Altersgruppen jeweils einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet.

Darüber hinaus bezieht der pU eine Modellierung zur Überlebenszeit [13] in seine Argumentation zur Ableitung des Zusatznutzens mit ein, ohne diese in Modul 4 A näher zu

beschreiben. Aus seiner Sicht ergibt sich aus dieser Modellierung eine Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn mit Lumacaftor/Ivacaftor ab dem 2. Lebensjahr.

Insgesamt beansprucht der pU bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

### **I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Daten**

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

#### **Auf Basis der Studie VX16-809-122 keine Aussagen zum Zusatznutzen möglich**

Aufgrund der fehlenden Vergleichsdaten ist die vom pU vorgelegte 1-armige Studie VX16-809-122 zur Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, nicht geeignet.

#### **Übertragung von Evidenz von Kindern $\geq 2$ Jahren auf die Zielpopulation der Kinder von 1 bis < 2 Jahren unzureichend aufgearbeitet**

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf die Population der vorliegenden Fragestellung zu übertragen, ist aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Studien bei Kindern zwischen 1 und < 2 Jahren nachvollziehbar. Allerdings ist die Umsetzung des pU aufgrund unzureichend aufgearbeiteter Daten hierfür nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, lässt sich aus den vom pU vorgelegten Daten aus den folgenden Gründen nicht ableiten:

- Es fehlt eine vergleichende Aufarbeitung der Studiendaten des Anwendungsgebiets bei 1- bis 2-Jährigen und der älteren Altersgruppen, von denen Ergebnisse übertragen werden sollen. Dies beinhaltet insbesondere
  - die vergleichende Darstellung der Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika sowie der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte inklusive entsprechender Operationalisierungen. Einen solchen Vergleich legt der pU für die Nutzenbewertung nicht vor.
  - die vergleichende Darstellung der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten zwischen den Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet und insbesondere den 2- bis 5-Jährigen. Einen solchen Vergleich stellt der pU lediglich textlich und unter Nennung nur einzelner Ergebnisse für den Interventionsarm der

älteren Kinder an. Eine vergleichende Aufarbeitung der Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet der 1- bis 2-Jährigen, inklusive Informationsbeschaffung, fehlt gänzlich.

- Die vom pU genannte Modellierung zur Überlebenszeit ist mit großen Unsicherheiten behaftet und, wie bereits in der Nutzenbewertung A21-122 bei 2- bis 5-Jährigen beschrieben [14], für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.
- Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine progrediente Erkrankung, sodass die Übertragbarkeit umso fraglicher erscheint, je größer der Altersunterschied zwischen der zu untersuchenden Population und der Population, von der übertragen werden soll, ist. Daher sollte für die Aufarbeitung und Diskussion zur Übertragbarkeit primär die Population der 2- bis 5-Jährigen herangezogen werden, da für diese bereits vergleichende Evidenz aus 1 RCT vorliegt. In der für diese Altersgruppe vorliegenden RCT zeigten sich in der entsprechenden Nutzenbewertung A21-122 weder positive noch negative Effekte [14].

### **Fazit**

Insgesamt sind die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet, im vorliegenden Anwendungsgebiet Aussagen zum Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) merkt im European Public Assessment Report (EPAR) der Zulassungserweiterung [15] an verschiedenen Stellen an, dass für Kinder im Alter von 1 bis < 2 Jahren bislang zu wenig klinische Evidenz vorliegt und beauftragt den pU daher nach Zulassung im Rahmen einer Post-authorisation efficacy study (PAES) vergleichende Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erheben. Das entsprechende Studienprotokoll war bis Juni 2023 vorzulegen, der finale Bericht wird für Dezember 2025 erwartet.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

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

## I 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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	BSC <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [i. S. der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Daten der 1-armigen Studie VX16-809-122 sowie der Übertragung von Ergebnissen bei Patientinnen und Patienten  $\geq 2$  Jahren auf die Zielpopulation der 1 bis < 2-Jährigen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



## I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Rayment JH, Asfour F, Rosenfeld M et al. A Phase 3, Open-Label Study of Lumacaftor/Ivacaftor in Children 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR. Am J Respir Crit Care Med 2022. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.202204-0734OC>.
3. Vertex. Orkambi 75 mg/94 mg /-100 mg/125 mg /-150 mg/188 mg Granulat im Beutel [online]. 2023 [Zugriff: 17.08.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Vertex Pharmaceuticals. Long-term Safety of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for F508del and 12 to <24 Months of Age at Treatment Initiation [online]. 2022 [Zugriff: 17.08.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04235140>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Lumacaftor/Ivacaftor (Neubewertung nach Fristablauf: zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen, ≥ 2 bis 5 Jahre) [online]. 2022 [Zugriff: 28.04.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8361/2022-03-18\\_AM-RL-XII\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_D-733\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8361/2022-03-18_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-733_TrG.pdf).
6. Vertex Pharmaceuticals. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) - Modul 4 A - Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten von 2 bis 5 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen - 27. September. 2021.
7. Stahl M, Roehmel J, Eichinger M et al. Effects of Lumacaftor/Ivacaftor on Cystic Fibrosis Disease Progression in Children 2 through 5 Years of Age Homozygous for F508del-CFTR: A Phase 2 Placebo-controlled Clinical Trial. Ann Am Thorac Soc 2023. <https://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.202208-684OC>.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2-5 Jahre) [online]. 2019 [Zugriff: 07.04.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5938/2019-08-15\\_AM-RL-XII\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_D-432\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5938/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_TrG.pdf).

9. 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]. 2018 [Zugriff: 07.04.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02\\_AM-RL-XII\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_D-339\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf).

10. Vertex Pharmaceuticals. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) - 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. 30. Januar. 2018.

11. 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]. 2016 [Zugriff: 28.04.2023]. 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).

12. Vertex Pharmaceuticals. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) - Modul 4 A - Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 10. Dezember. 2015.

13. Iqvia. Analysis of predicted survival in CF patients homozygous for the F508del mutation treated with Orkambi for Germany, Version 2.0. 2021.

14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose, 2 bis 5 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 28.08.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a21-122\\_lumacaftor-ivacaftor\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a21-122_lumacaftor-ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).

15. European Medicines Agency. Orkambi; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 17.08.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/orkambi-h-c-3954-x-0078-g-epar-assessment-report-extension\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/orkambi-h-c-3954-x-0078-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Lumacaftor/Ivacaftor*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

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

- URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
orkambi OR ((lumacaftor OR VX-809) AND (ivacaftor OR VX-770))

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

<b>Suchstrategie</b>
orkambi OR ((lumacaftor* OR VX-809 OR (VX 809) OR VX809) AND (ivacaftor* OR VX-770 OR (VX 770) OR VX770))

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

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

<b>Suchstrategie</b>
orkambi OR ((lumacaftor OR VX-809 OR VX809 OR VX 809) AND (ivacaftor OR VX-770 OR VX770 OR VX 770))

## I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

### 4.1 Anwendungsgebiete

*Orkambi® Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 1 Jahr, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).*

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

#### Dosierung

*Tabelle 1-13: Dosierungsempfehlungen für Orkambi bei Patienten ab 1 Jahr*

Alter	Gewicht	Stärke	Dosis (alle 12 Stunden)	
			Morgens	Abends
1 bis <2 Jahre	7 kg bis <9 kg	Lumacaftor 75 mg/ Ivacaftor 94 mg	1 Beutel	1 Beutel
	9 kg bis <14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg	1 Beutel	1 Beutel
	≥14 kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg	1 Beutel	1 Beutel
2 bis 5 Jahre	<14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg	1 Beutel	1 Beutel
	≥14 kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg	1 Beutel	1 Beutel
Ab 6 Jahren	Siehe Fachinformation von Orkambi-Tabletten für weitere Angaben.			

*Mit der Behandlung kann an jedem beliebigen Tag der Woche begonnen werden. Das Arzneimittel sollte mit einer fetthaltigen Mahlzeit eingenommen werden. Eine fetthaltige*

*Mahlzeit oder eine fetthaltige Zwischenmahlzeit ist direkt vor oder direkt nach der Dosis einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).*

#### *Vergessene Dosis*

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

#### *Gleichzeitige Anwendung von CYP3A-Inhibitoren*

*Wenn bei Patienten, die aktuell Orkambi einnehmen, eine Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren begonnen wird, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings sollte bei Patienten, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen, bei der Einleitung der Behandlung in der ersten Behandlungswoche die Dosis auf einen Beutel jeden zweiten Tag reduziert werden, um die Induktionswirkung von Lumacaftor im Steady State zu berücksichtigen. Nach diesem Zeitraum ist die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen (siehe Tabelle 1-14).*

**Tabelle 1-14: Behandlungseinleitung bei Patienten, die starke CYP3A-Inhibitoren einnehmen**

<b>Alter</b>	<b>Gewicht</b>	<b>Stärke</b>	<b>Woche 1 der Behandlung</b>	<b>Ab Woche 2</b>
1 bis <2 Jahre	7 kg bis <9 kg	Lumacaftor 75 mg/ Ivacaftor 94 mg	1 Beutel jeden zweiten Tag, d. h. Tag 1,3,5,7.	Ab Tag 8 sollte die empfohlene Tagesdosis angewendet werden
	9 kg bis <14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg		
	≥14 kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg		
2 bis 5 Jahre	<14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg		
	≥14 kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg		
Ab 6 Jahren	Siehe Fachinformation von Orkambi-Tabletten für weitere Angaben.			

*Wenn die Behandlung länger als eine Woche unterbrochen und dann wieder aufgenommen wird, während der Patient starke CYP3A-Inhibitoren einnimmt, sollte die Dosis in der ersten Behandlungswoche nach Wiederaufnahme der Therapie auf einen Beutel jeden zweiten Tag reduziert werden (siehe Tabelle 1-14). Nach diesem Zeitraum ist*

die Behandlung mit der empfohlenen Tagesdosis fortzusetzen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

### Besondere Patientengruppen

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance  $\leq 30$  ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz ist Vorsicht geboten (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 des Arzneimittels bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine Erfahrungen vor, die Exposition ist voraussichtlich jedoch höher als bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion. Daher ist Orkambi nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung der Behandlung bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht in einer reduzierten Dosis anzuwenden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2 der Fachinformation).

Zu Dosisanpassungen bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion siehe Tabelle 1-15.

Tabelle 1-15: Empfehlungen für die Dosisanpassung bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion

Alter	Gewicht	Stärke	Mäßig (Child-Pugh-Klasse B)		Stark (Child-Pugh-Klasse C)	
			Morgens	Abends	Morgens	Abends
1 bis <2 Jahre	7 kg bis <9 kg	Lumacaftor 75 mg/ Ivacaftor 94 mg	1 Beutel Granulat zum Einnehmen pro Tag	1 Beutel Granulat zum Einnehmen jeden zweiten Tag	1 Beutel Granulat zum Einnehmen pro Tag oder weniger oft*	Keine Dosis
	9 kg bis <14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg				
	$\geq 14$ kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg				
2 bis 5 Jahre	<14 kg	Lumacaftor 100 mg/ Ivacaftor 125 mg	1 Beutel Granulat zum Einnehmen pro Tag	1 Beutel Granulat zum Einnehmen jeden zweiten Tag	1 Beutel Granulat zum Einnehmen pro Tag oder weniger oft*	Keine Dosis
	$\geq 14$ kg	Lumacaftor 150 mg/ Ivacaftor 188 mg				

\* Das Dosierungsintervall sollte je nach klinischem Ansprechen und Verträglichkeit angepasst werden.

### *Kinder und Jugendliche*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Orkambi bei Kindern unter 1 Jahr ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.*

### *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 altersgerechten weichen Speise oder Flüssigkeit zu vermischen und die Mischung ist vollständig zu verzehren. Beispiele für weiche Speisen oder Flüssigkeiten sind püriertes Obst oder Gemüse, aromatisierter Joghurt, Apfelmus, Wasser, Milch, Muttermilch, Säuglingsnahrung oder Fruchtsaft. Die Speise oder Flüssigkeit darf höchstens Raumtemperatur haben. Die Mischung ist nachweislich eine Stunde lang stabil und ist daher innerhalb dieses Zeitraums einzunehmen.*

### **4.3 Gegenanzeigen**

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



## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.5</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.7
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.7
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.8
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.13</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.8
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.11

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	Best supportive Care
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
pU	pharmazeutischer Unternehmer

## II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

### II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die zystische Fibrose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet [1] korrekt als Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis < 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind.

### II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt die Multi-System-Organ dysfunktion von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose und homozygoter F508del-Mutation und weist auf einen bisher nicht gedeckten Bedarf an kausalen Therapien mit einem frühestmöglichen Behandlungsbeginn hin.

### II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

#### II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte (siehe Tabelle 1), die anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Jahr 2021 davon mit einer Genotypisierung (99,03 % <sup>a</sup> )	6776 6710
2	Patientinnen und Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation (47,08 %)	3191
3	Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis < 2 Jahre: 2 %	64
4	GKV-Anteil: 86,97 %	53

a. eigene Berechnung

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Jahr 2021

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zieht der pU den aktuellen Berichtsband 2021 des Deutschen Mukoviszidose-Registers heran [2].

Der Berichtsband 2021 liefert Daten aus 87 Einrichtungen innerhalb Deutschlands zu 6776 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose sowie mit Verlaufsdaten und aktueller Einwilligungserklärung (Register-Auswertungskollektiv). Der pU zieht daher diese 6776 Patientinnen und Patienten als Ausgangspopulation heran. Davon wurde bei 6710 Patientinnen und Patienten eine Genotypisierung durchgeführt (entspricht 99,03 %, eigene Berechnung).

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation**

Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen. Hierzu berechnet er zunächst den Anteil an Patientinnen und Patienten, deren Genotypisierung eine homozygote F508del-Mutation ergeben hat (3159 Patientinnen und Patienten) [2], bezogen auf diejenigen, für die eine Genotypisierung durchgeführt wurde (6710 Patientinnen und Patienten) [2]. Diesen Anteil ( $3159/6710 = 47,08\%$ ) multipliziert der pU mit der Patientenzahl des Register-Auswertungskollektivs (6776 Patientinnen und Patienten). Dementsprechend geht der pU von 3191 Patientinnen und Patienten aus, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis < 2 Jahre**

Der pU berechnet die erwartete Anzahl an Patientinnen und Patienten, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und 1 bis < 2 Jahre alt sind. Hierzu liest der pU 2 % der Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis < 2 Jahren anhand der Abbildung 3 im Berichtsband 2021 [2] ab. Er nimmt an, dass sich die Altersverteilung auf Patientinnen und Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, übertragen lässt. Dementsprechend ermittelt der pU eine Anzahl von 64 Patientinnen und Patienten, die eine homozygote F508del-Mutation aufweisen und 1 Jahr alt sind.

### **Schritt 4: GKV-Anteil**

Mit einem GKV-Anteil von 86,97 % [3,4] geht der pU von 53 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus, die eine homozygote F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen und 1 bis < 2 Jahre alt sind.

## **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Die vom pU errechnete Anzahl von 53 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in der Gesamtschau in einer weitgehend plausiblen Größenordnung. Zwar ist das Vorgehen des pU rechnerisch nachvollziehbar. Jedoch ist das methodische Vorgehen nicht in allen Berechnungsschritten adäquat:

### **Zu Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Jahr 2021**

Der pU bezieht sich in der Ausgangsbasis auf die 6776 Patientinnen und Patienten mit aktueller Einwilligungserklärung und Verlaufsdaten im Register-Auswertungskollektiv im Jahr

2021 [2]. Maßgeblich wäre stattdessen gewesen auf die Anzahl aller lebender oder im Referenzjahr verstorbener Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland Bezug zu nehmen. Hierzu sind auch diejenigen zu zählen, für die im Deutschen Mukoviszidose-Register keine Verlaufsdaten und keine aktuellen Einwilligungserklärungen vorliegen. Für diese Grundgesamtheit hat der pU im Rahmen eines früheren Verfahrens nach § 35a Abs. 1 SGB V zu Lumacaftor/Ivacaftor aus dem Jahr 2015 die Anzahl aller bis zum 31.12.2012 jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten (n = 8042) verwendet [5]. Zwar liegt im Berichtsband 2021 des Deutschen Mukoviszidose-Registers keine Angabe zur Anzahl aller jemals für das Register gemeldeter und noch lebender Patientinnen und Patienten vor. Jedoch ist gemäß der Website des Mukoviszidose e. V. (Mitherausgeber des Berichtsbandes) [6] von einer Anzahl von mehr als 8000 Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland auszugehen [7].

### **Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis < 2 Jahre**

Auf der anderen Seite gibt der pU im Schritt 3 an, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis < 2 Jahren 2 % beträgt. Aus der Grafik könnte sich allerdings auch ein etwas niedrigerer Anteil ablesen lassen. Dies könnte die oben beschriebene Unterschätzung aufheben.

#### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

#### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

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

Für die Jahre 2023 bis 2027 geht der pU von einer jährlichen Steigerung der Zahl der im Register registrierten Betroffenen von etwa 3,5 % aus. Diese Steigerung basiert auf der Regressionsgleichung, die der pU auf Basis der Patientenzahlen im Deutschen Mukoviszidose-Register der Jahre 2015 bis 2021 [2,8-13] errechnet hat.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Lumacaftor/Ivacaftor	Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis < 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	53	Die Angabe des pU liegt in der Gesamtschau in einer weitgehend plausiblen Größenordnung.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			



## **II 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 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) hat Best supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie für an zystischer Fibrose erkrankte Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis < 2 Jahren mit homozygoter F508del-Mutation festgelegt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet. Die Kosten von BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

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

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Lumacaftor/Ivacaftor entsprechen der Fachinformation [1].

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Lumacaftor/Ivacaftor entsprechen der Fachinformation [1].

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Lumacaftor/Ivacaftor 100 mg/125 mg Granulat und Lumacaftor/Ivacaftor 150 mg/188 mg Granulat geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2023 wieder.

Lumacaftor/Ivacaftor 75 mg/94 mg Granulat war am 15.04.2023 nicht in der Lauer-Taxe gelistet, sondern erstmalig am 01.08.2023. Zu diesem Zeitpunkt war zusätzlich ein Preismoratoriumsrabatt ausgewiesen, den der pU nicht darstellt.

## **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

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

## **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Der pU gibt für jede der 3 Dosierungen (siehe Abschnitt II 2.3) von Lumacaftor/Ivacaftor Jahrestherapiekosten in Höhe von 141 396,31 € an. Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten berücksichtigen ausschließlich die Arzneimittelkosten und sind für Lumacaftor/Ivacaftor 100 mg/125 mg Granulat und Lumacaftor/Ivacaftor 150 mg/188 mg Granulat plausibel. Da der pU für Lumacaftor/Ivacaftor 75 mg/94 mg Granulat den Preismoratoriumsrabatt nicht berücksichtigt, sind die Jahrestherapiekosten für diese Darreichungsform überschätzt.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Lumacaftor/Ivacaftor <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	141 396,31	0	0	141 396,31	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient sind für Lumacaftor/Ivacaftor 100 mg/125 mg Granulat und Lumacaftor/Ivacaftor 150 mg/188 mg Granulat plausibel. Für Lumacaftor/Ivacaftor 75 mg/94 mg Granulat berücksichtigt der pU nicht den Preismoratoriumsrabatt, hierdurch sind die Jahrestherapiekosten für diese Darreichungsform überschätzt.
BSC		patientenindividuell unterschiedlich				Die Angaben des pU sind plausibel.
<p>a. Angabe des pU  b. Es entstehen zusätzliche Kosten für eine Behandlung mit BSC. Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.  BSC: Best supportive Care; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

## II 2.7 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 [1] ergeben sowie zu Therapieabbrüchen.

### II 3 Literatur

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

1. European Medicines Agency. EPAR Orkambi Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2023.
2. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2021. 2022.
3. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln\_KF22BUND. Stand: Juni [online]. 2022 [Zugriff: 18.04.2023]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2022Bund\\_Juni\\_2022.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf).
4. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011\_Bevölkerungsstand zum 30.09.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 18.04.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor / Ivacaftor – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 19.04.2022]. 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).
6. Mukoviszidose - Bundesverband Cystische Fibrose. Was ist Mukoviszidose / Cystische Fibrose? [online]. 2023 [Zugriff: 20.09.2023]. URL: <https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation) – Addendum zu den Aufträgen G20-18, G20-20, A20-77, A20-83 [online]. 2021 [Zugriff: 03.04.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g21-03\\_ivacaftor\\_addendum-zu-den-auftraegen-g20-18-g20-20-a20-77-a20-83\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g21-03_ivacaftor_addendum-zu-den-auftraegen-g20-18-g20-20-a20-77-a20-83_v1-0.pdf).
8. Nährlich L, Burkhardt M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2015. 2016.
9. Nährlich L, Burkhardt M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. 2017.
10. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok j. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017 [online]. 2018. URL: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband\\_2017.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2017.pdf).

11. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019.

12. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019. 2020.

13. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2020. 2021.