

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische
Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen, ≥ 1 bis < 2 Jahre)

Vom 18. Januar 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	17
5.	Beschluss	19
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	25
B.	Bewertungsverfahren.....	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung	29
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
2.2	Nutzenbewertung	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	36

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	38
5.1	Stellungnahme: Vertex Pharmaceuticals	38
5.2	Stellungnahme: BIO Deutschland e. V.	106
5.3	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	123
5.4	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	133
5.5	Stellungnahme: GPP et.al	137
D.	Anlagen	146
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	146
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	155

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Die Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) wurde am 15. Dezember 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 4. Juli 2023 hat Orkambi die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 11. Juli 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zu der Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor mit dem neuen Anwendungsgebiet „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.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) gemäß Fachinformation

„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.“

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.01.2024):

Orkambi Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern im Alter von 1 bis <2 Jahre, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-(CFTR)-Gen sind.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lumacaftor/Ivacaftor:

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care (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,

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-

Mutation im CFTR-Gen sind“ sind neben Lumacaftor/Ivacaftor keine Arzneimittel explizit zugelassen.

Zur symptomatischen Therapie der CF sind folgende Arzneimittel zugelassen:

Aztreonam², Carbocistein³, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa², Levofloxacin⁴, Meronem, Mannitol⁴, Pankreatin, Tobramycin².

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung der CF grundsätzlich ernährungsbezogene Maßnahmen, die Unterstützung der Atemfunktion und Physiotherapie (i.S. der Heilmittel-RL) in Frage.

zu 3. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind“ liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.

Folgende Beschlüsse des G-BA über die frühe Nutzenbewertung bei älteren Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegen vor:

- Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor: Beschlüsse vom 04. August 2022, Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren; Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
- Lumacaftor/Ivacaftor: Beschluss vom 18. März 2022, Kinder 2 bis 5 Jahre, Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
- Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor: Beschlüsse vom 20. Mai 2021, Kinder ab 6 bis < 12 Jahren, Zusatznutzen ist nicht belegt
- Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor: Beschlüsse vom 18. Februar 2021, Personen ab 12 Jahren, Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
- Tezacaftor/Ivacaftor: Beschluss vom 17. Dezember 2020, Personen ab 12 Jahren, Zusatznutzen ist nicht belegt
- Ivacaftor: Beschluss vom 20. Februar 2020, Personen ab 12 Jahren, Zusatznutzen ist nicht belegt
- Lumacaftor/Ivacaftor: Beschluss vom 2. August 2018, Kinder im Alter von 6 Jahren bis < 12 Jahren, Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
- Lumacaftor/Ivacaftor: Beschluss vom 2. Juni 2016, Personen ab 12 Jahren, Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Es stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur symptomatischen Therapie zur Verfügung. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Ceftazidim, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion, Physiotherapie. Bei CF erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC).

2 ab 6 Jahren zugelassen

3 derzeit nicht verfügbar

4 nur für Erwachsene zugelassen

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor wie folgt bewertet:

Für Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor (LUMA/IVA) zur Behandlung von Kindern im Alter von 1 bis <2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, legt der pharmazeutische Unternehmer aufgrund fehlender direkt vergleichender Daten die einarmige offene Phase-III-Studie VX16-809-122 Teil B (nachfolgend 122) über 24 Wochen vor. Teil A der Studie wurde aufgrund der kurzen Studiendauer von 15 Tagen nicht vorgelegt. In Teil B der Studie wurden insgesamt 46 Kleinkinder, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, gemäß Fachinformation mit LUMA/IVA behandelt. Patientinnen und Patienten hatten im Anschluss die Möglichkeit an einer 1-armigen Verlängerungsstudie (Studie VX19-809-124) teilzunehmen. Ergebnisse zur Verlängerungsstudie liegen noch nicht vor.

Darüber hinaus bezieht sich der pharmazeutische Unternehmer aufgrund fehlender vergleichender Daten auf die Ergebnisse, der bereits vom G-BA bewerteten Studien zu Lumacaftor/Ivacaftor bei älteren Personen mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind: Studie VX16-809-121 bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren sowie die Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren. Hierbei geht der pharmazeutische Unternehmer von einer Übertragbarkeit dieser Daten auf die hier zu betrachtende Patientenpopulation der Kleinkinder im Alter von 1 bis < 2 Jahren aus.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie 122 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen.

In der Studie 122 traten 9 pulmonale Exazerbationen und 3 Hospitalisierungen aufgrund pulmonaler Exazerbationen bei den insgesamt 46 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer auf.

Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße, z-Score

In der Studie 122 wurde u.a. die Veränderung des z-Scores von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen als Endpunkt erhoben. Das Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße ist für die vorliegende Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern und Säuglingen mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

Die eingeschlossenen Kleinkinder wiesen bereits bei Beginn der Studie ein Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße auf, was im Normbereich der gesunden Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts liegt (z-Score). Zum Studienende zeigten sich keine Veränderungen des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße zu Baseline. Es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit das zunehmende Alter und die Entwicklung der Patienten das Ergebnis beeinflusst.

Schweißchloridkonzentration

Die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.

In Studie 122 zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Schweißchloridkonzentration nach 24 Wochen.

Lebensqualität

Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 122 nicht untersucht.

Nebenwirkungen

In der Studie 122 traten unerwünschte Ereignisse (UE) bei fast allen Kindern auf (44 von 46). Schwere UE (Grad 3 oder 4) erlitten zwei (4,3 %) und schwerwiegende UE fünf (10,9 %) Patientinnen bzw. Patienten. Bei einem Kleinkind wurde die Behandlung mit IVA/LUMA aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen.

Bewertung bezüglich einer Übertragung des Zusatznutzens

Obgleich die oben beschriebene Studie 122 aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, liefert sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens.

Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) zu LUMA/IVA (Orkambi)⁵ ist zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie 122 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von bereits zugelassenen älteren Patientenpopulationen auf die 1 bis <2 Jahre alten Kinder, die homozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, herangezogen wurde.

5 European Medicines Agency. Orkambi; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 24.11.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/orkambi-h-c-3954-x-0078-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf.

Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die Kinder im Alter von 1 bis <2 Jahren mit gleicher Mutation sind auch für den G-BA ausschlaggebend für eine Evidenzübertragung.

Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbare Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die hier relevante Patientenpopulation der 1 bis <2 Jahre alten Kinder mit denen der älteren Patientinnen und Patienten identisch.

Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose – wie die hier zu betrachtenden Kinder – noch relativ wenige Symptome aufweisen. Dadurch lässt sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt messen. So zeigt sich die Symptomlast und Verbesserung der Symptome im LUMA/IVA-Arm stärker bei den Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren im Vergleich zu den Kindern im Alter von 2 bis 5 und 6 bis 11 Jahren.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ist sowohl in den die Beschlüssen zu LUMA/IVA für Kinder im Alter von 2 bis 5 und 6 bis 11 Jahren als auch für ältere Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren identisch (BSC). Insofern ist dadurch ein maßgebliches Kriterium für eine Evidenzübertragung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gegeben.

Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung bei vergleichbarer Pathophysiologie vorliegt, und unter Berücksichtigung der vorgelegten Daten der Studie 122 bei Kindern mit einem Alter von 1 bis <2 Jahren, die im Vergleich zu den bereits bewerteten Studien bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren (Studie VX16-809-121), bei Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren (Studie VX14-809-109) sowie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (Studien VX12-809-103 und VX12-809-104) auf weitestgehend gleichgerichtete Effekte in der Wirksamkeit hinweisen, sowie angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird von einer Übertragbarkeit der positiven Effekte von LUMA/IVA ausgegangen.

Bei Personen ab 12 Jahren⁶ im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für LUMA/IVA gegenüber BSC wegen eines Vorteils in dem patientenrelevanten Endpunkt pulmonale Exazerbationen festgestellt. Für Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren⁷ zeigte sich für den aufgrund seiner klinischen Bedeutung zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose herangezogenen Endpunkt LCI_{2,5} ein Vorteil von LUMA/IVA gegenüber BSC. Bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren⁸ wurde ein Vorteil im BMI bzw. BMI z-Score bei Kindern festgestellt. Sowohl für die Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren als auch für die 6- bis 11-Jährigen wurde für LUMA/IVA ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen festgestellt, der aber im Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

6 Nutzenbewertungsverfahren zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (≥ 12 Jahre, homozygot F508del-Mutation) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/207/#beschluesse>

7 Nutzenbewertungsverfahren zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (≥ 6 bis <12 Jahre, homozygot F508del-Mutation) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/344/#beschluesse>

⁸ Nutzenbewertungsverfahren zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2 bis 5 Jahre, homozygot F508del-Mutation) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/743/#beschluesse>

Fazit

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von LUMA/IVA von älteren Patientinnen und Patienten auf Kinder im Alter von 1 bis <2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe, angenommen wird.

Zusammengenommen ergibt sich für LUMA/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, auf Grundlage der Ergebnisse der Studie VX16-809-122 sowie der Ergebnisse der Studien mit älteren Personen mit gleicher Mutation (2 bis 5 Jahre: Studie VX16-809-121, 6 bis <12 Jahre: Studie VX14-809-109, ab 12 Jahren: VX12-809-103 und VX12-809-104), ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population, lässt sich ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für die Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®). Das hier bewertete Anwendungsgebiet umfasst Kinder im Alter von 1 bis <2 Jahre, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-(CFTR)-Gen sind.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige, offene Phase III-Studie VX16-809-122 vor und überträgt zusätzlich die Ergebnisse der bereits vom G-BA bewerteten Studien zu Lumacaftor/Ivacaftor mit älteren Personen mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Studie VX16-809-121 bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren sowie die Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren) auf Kleinkinder im Alter von 1 bis <2 Jahren.

Anhand dieser Studien wurde sowohl bei den 2- bis 5-jährigen Kindern als auch bei den 6 bis <12 Jährigen ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, und bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, jeweils gegenüber BSC abgeleitet.

Insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor von den älteren Patientinnen und Patienten auf die hier zu betrachtenden 1 bis <2 Jahre alten Kleinkindern angenommen wird. Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A23-72) zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer errechnete Anzahl von 53 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer weitgehend plausiblen Größenordnung, obgleich das methodische Vorgehen als nicht adäquat eingeschätzt wird.

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8.000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen⁹.

Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6.776 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat (8.042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).

Diese Unterschätzung könnte jedoch durch die mögliche Überschätzung aufgehoben werden, die sich in der Berechnung des Anteils der Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis < 2 Jahren in der Population der Personen mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen ergeben.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Orkambi (Wirkstoff: Lumacaftor/Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. Oktober 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor/Lumacaftor sollte nur durch in der Therapie von Kindern mit zystischer Fibrose erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für

⁹ [Mukoviszidose e.V. – Bundesverband Cystische Fibrose \(CF\)](#) Webseite Mukoviszidose e.V. [letzter Zugriff 15.06.2022]

die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Für die Berechnung der Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von 1 bis unter 2-Jährigen beträgt 11,6 kg.¹⁰

Für Lumacaftor/Ivacaftor variiert die empfohlene Dosierung für Kinder in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Gemäß Fachinformation erhalten Kinder mit einem Körpergewicht von 9 bis 14 kg 2 x täglich 100 mg/ 125 mg Lumacaftor/Ivacaftor.

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del Mutation im CFTR-Gen sind

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lumacaftor/Ivacaftor	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

¹⁰ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lumacaftor/Ivacaftor	100 mg/ 125 mg	200 mg/ 250 mg	2 x 100 mg/ 125 mg	365,0	730 x 100 mg/ 125 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lumacaftor/ Ivacaftor 100 mg/ 125 mg	56 GRA	12 025,12 €	2,00 €	686,16 €	11 336,96 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: GRA= Granulat					

Stand Lauer-Tabax: 1. Januar 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der

Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V

freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del Mutation im CFTR-Gen sind

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi); Orkambi® 75 mg/94 mg /-100 mg/125 mg /-150 mg/188 mg Granulat im Beutel; Stand: Juli 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Juni 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 11. Juli 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 12. Juli 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 5. Oktober 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. November 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 27. November 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Januar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Januar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. November 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Dezember 2023 3. Januar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Januar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 18. Januar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. 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 (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen, ≥ 1 bis < 2 Jahre)

Vom 18. Januar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Januar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. Dezember 2023 (BAnz AT 13.02.2024 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor gemäß dem Beschluss vom 18. März 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Lumacaftor/Ivacaftor

Beschluss vom: 18. Januar 2024
In Kraft getreten am: 18. Januar 2024
BAnz AT 23.02.2024 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. Juli 2023):

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Januar 2024):

Orkambi Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern im Alter von 1 bis <2 Jahre, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-(CFTR)-Gen sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del- Mutation im CFTR-Gen sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹¹

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del- Mutation im CFTR-Gen sind

¹¹ Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation
Morbidität	↑	Vorteil unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie VX16-809-122 Teil B: 1-armige, offene Studie zu Lumacaftor/Ivacaftor + BSC über 24 Wochen

Mortalität

Endpunkt	LUMA/IVA + BSC	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtmortalität	46	0 (0)

Morbidität

Endpunkt	LUMA/IVA + BSC			
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 24; n (%)		
Pulmonale Exazerbation	46	9 (19,6)		
Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation	46	3 (6,5)		
Endpunkt	LUMA/IVA + BSC			
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	Mittlere Änderung zu Woche 24

				MW (SD)
Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße (altersabhängiger z-Score)	38	0,79 (0,77)	0,79 (0,87)	0,04 (0,53)
Schweißchloridkonzentration ([mmol/l], absolute Veränderung) <i>(ergänzend dargestellt)</i>	24	104,2 (7,7)	73,1 (13,9)	-29,1 (13,5)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	LUMA/IVA + BSC	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	46	44 (95,7)
Schwerwiegende UE (SUE)	46	5 (10,9)
Schwere UE (Grad 3 oder 4)	46	2 (4,3)
Abbruch wegen UE	46	1 (2,2)

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del- Mutation im CFTR-Gen sind

ca. 50 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Orkambi (Wirkstoff: Lumacaftor/Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. Oktober 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor sollte nur durch in der Therapie von Kindern mit zystischer Fibrose erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lumacaftor/Ivacaftor	147 785,37 €
+ Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. Januar 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Januar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Freitag, 23. Februar 2024
BAnz AT 23.02.2024 B2
Seite 1 von 4

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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
(neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen,
≥ 1 bis < 2 Jahre)**

Vom 18. Januar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Januar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. Dezember 2023 (BAnz AT 13.02.2024 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor gemäß dem Beschluss vom 18. März 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Lumacaftor/Ivacaftor

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. Juli 2023):

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Januar 2024):

Orkambi Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-(CFTR)-Gen sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einem qualifizierten elektronischen Siegel versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studienergebnisse nach Endpunkten:^{*}

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation
Morbidität	↑	Vorteil unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten mit homozygoter F508del-Mutation

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie VX16-809-122 Teil B: 1-armige, offene Studie zu Lumacaftor/lvacaftor + BSC über 24 Wochen

Mortalität

Endpunkt	LUMA/IVA + BSC	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtmortalität	46	0 (0)

Morbidität

Endpunkt	LUMA/IVA + BSC	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 24; n (%)
Pulmonale Exazerbation	46	9 (19,6)
Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation	46	3 (6,5)

Endpunkt	LUMA/IVA + BSC			
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	Mittlere Änderung zu Woche 24 MW (SD)
Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße (altersabhängiger z-Score)	38	0,79 (0,77)	0,79 (0,87)	0,04 (0,53)
Schweißchloridkonzentration ([mmol/l], absolute Veränderung) (ergänzend dargestellt)	24	104,2 (7,7)	73,1 (13,9)	-29,1 (13,5)

^{*} Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, sofern nicht anders indiziert.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	LUMA/IVA + BSC	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	46	44 (95,7)
Schwerwiegende UE (SUE)	46	5 (10,9)
Schwere UE (Grad 3 oder 4)	46	2 (4,3)
Abbruch wegen UE	46	1 (2,2)

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

ca. 50 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Orkambi (Wirkstoff: Lumacaftor/ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. Oktober 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lumacaftor/ivacaftor sollte nur durch in der Therapie von Kindern mit zystischer Fibrose erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lumacaftor/ivacaftor	147 785,37 €
+ Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

– Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. Januar 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 18. Januar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. Juli 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, homozygot F508del-Mu)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen, 1 bis < 2 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lumacaftor/Ivacaftor
- **Handelsname:** Orkambi
- **Therapeutisches Gebiet:** zystische Fibrose (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Vertex Pharmaceuticals

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.10.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.11.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Januar 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-07-15-D-947)

Modul 1

(PDF 406,53 kB)

Modul 2

(PDF 490,71 kB)

Modul 3A

(PDF 1,52 MB)

Modul 4A

(PDF 2,67 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 7,64 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/974/>

16.10.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, homozygot F508del-Mu Orkambi ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-(CFTR)-Gen sind.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lumacaftor/Ivacaftor:

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care (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-RL), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

Stand der Information: Juni 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.10.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 644,58 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 119,27 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.11.2023
 - Mündliche Anhörung: 27.11.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.11.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.11.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lumacaftor/Ivacaftor - 2023-07-15-D-947*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerFO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 27.11.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.11.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Januar 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, homozygot F508del-Mu

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.12.2015 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.02.2018 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.02.2019 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

Verfahren vom 01.10.2021 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. November 2023 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Vertex Pharmaceuticals	06.11.2023
BIO Deutschland e. V.	03.11.2023
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	24.10.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.11.2023
Dr. Jutta Hammermann für die GPP, AG Cystische Fibrose Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich Mitglied des Bundesvorstands Mukoviszidose e.V. Prof. Dr. Folke Brinkmann für den Vorstand der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V. Prof. Dr. Mirjam Stahl für den Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukovis-zidose (FGM) im Mukoviszidose e.V.	06.11.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Vertex Pharmaceuticals						
Fr. Dr. Iloff	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Kräss	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Leichsenring	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Stemmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Hr. Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Jutta Hammermann für die GPP, AG Cystische Fibrose Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich Mitglied des Bundesvorstands Mukoviszidose e.V. Prof. Dr. Folke Brinkmann für den Vorstand der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V. Prof. Dr. Mirjam Stahl für den Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukovis-zidose (FGM) im Mukoviszidose e.V.						
Fr. Prof. Dr. Dittrich	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Fr. Prof. Dr. Brinkmann	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein

Fr. Prof. Dr. Stahl	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Vertex Pharmaceuticals

Datum	6. November 2023
Stellungnahme zu	Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) - Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahre, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen sind
Stellungnahme von	<i>Vertex Pharmaceuticals</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zusammenfassung</u></p> <p>Gegenstand der Nutzenbewertung ist der Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor. Es handelt sich um das Anwendungsgebiet der Kleinkinder mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) im Alter ab 1 bis <2 Jahre, die homozygot für die Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (<i>CFTR</i>)-Gen mit einer Deletion des Phenylalanin-Codons, welche der Position 508 des Wildtyp-Proteins entspricht (<i>F508del</i>), sind (Vorgangsnummer 2023-07-15-D-947).</p> <p>Die bestmögliche und zulassungsbegründende Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die einarmige, 24-wöchige Studie VX16-809-122 dar. Diese untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor anhand von altersangepassten, patientenrelevanten Endpunkten. Die Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor führt zu einer Stabilisierung der Wachstumsparameter, wie am Beispiel des Body-Mass-Index (BMI) z-Score gezeigt wurde und zu einer nachhaltigen Senkung der Schweißchlorid-Konzentration. Weiterhin ist eine Verbesserung der Pankreasfunktion, eine Reduktion des Gewebestress bzw. der Entzündung des Pankreas und eine Verbesserung der Darmentzündung zu beobachten. Der BMI z-Score als wichtige Kenngröße für den Entwicklungszustand bzw. für potenzielle Entwicklungsstörungen wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bereits als</p>	<p>Die Zusammenfassung des Stellungnehmers wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.</p>

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>patientenrelevanter Endpunkt bei anderen Verfahren berücksichtigt (1-9). Die Senkung der Chlorid-Konzentration im Schweiß ist ein wesentlicher, patientenrelevanter Endpunkt, der die Verbesserung der <i>CFTR</i>-Aktivität direkt belegt und die kausale Wirkung von Lumacaftor/Ivacaftor zeigt. Epidemiologische Daten weisen einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Reduktion der Schweißchlorid-Konzentration durch <i>CFTR</i>-Modulatoren und dem Ausmaß der klinischen Effekte in einer genotypisch heterogenen Kohorte nach (10). Ähnliche Verbesserungen der Pankreasfunktion bei (Klein-)Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren hatten ärztliche Fachvertreter bereits als einen Durchbruch in der Therapie gewertet (11).</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erachtet den Ansatz des Transfers von Studienergebnissen von älteren Patienten auf die Population der Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahre aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Studien als nachvollziehbar. Es wird jedoch angemerkt, dass aufgrund unzureichend aufgearbeiteter, vergleichender Daten kein Zusatznutzen abgeleitet werden könne. Aus Sicht von Vertex wurden im Dossier hingegen die Studienergebnisse der älteren Populationen im Fließtext bereits vollumfänglich vergleichend mit denen der hier relevanten Population dargestellt. Zusätzlich werden die Studiendaten der verschiedenen Altersgruppen tabellarisch in dieser Stellungnahme verglichen (siehe Unzureichende Aufarbeitung der Übertragung von Evidenz und Anhang 1). Die Ergebnisse der unterschiedlichen Altersklassen zeigen gleichgerichtete, klinisch relevante, vorteilhafte Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Lumacaftor/Ivacaftor (gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie [zVT] <i>Best Supportive Care</i> [BSC]).</p>	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) VX16-809-121, in der Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren über 48 Wochen behandelt wurden, sah das IQWiG hingegen in seiner Nutzenbewertung weder positive noch negative Effekte. Da der G-BA aufgrund dieser RCT für die Altersgruppe einen Zusatznutzen vergeben hat, schließt Vertex diese Studie in den Evidenztransfer weiter mit ein.</p> <p>Zusätzlich zu den gleich gerichteten Effekten der unterschiedlichen Altersklassen ist der Wirkmechanismus von Lumacaftor/Ivacaftor in allen Altersgruppen bei Vorliegen einer homozygoten <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen identisch, der natürliche Verlauf der CF ist in Patienten mit den gleichen Mutationen vergleichbar (altersabhängige Unterschiede hinsichtlich des Erscheinungsbildes der CF sind durch den progressiven Verlauf der Erkrankung bedingt). Zudem lag für alle Altersgruppen mit BSC eine identische zVT vor. Hinzu kommt, dass ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn eine besondere Bedeutung in der Indikation CF hat und klinische Studien in dieser Altersgruppe in der Durchführung eingeschränkt sind. Gerade aufgrund der Progredienz der Erkrankung bei Behandlung mit der zVT stellt die gemeinsame Betrachtung eines möglichst breiten Alterskontinuums eine umso belastbarere Basis für das Übertragbarkeitsargument dar. Insofern ist das Argument des IQWiG die Übertragbarkeit von Ergebnissen sei aufgrund des progredienten Krankheitsverlaufs fraglich, wenn der Altersunterschied zwischen den Patientenpopulationen zu hoch ist, unverständlich. Eine Übertragung der Studienergebnisse der Älteren auf die hier vorliegende Altersgruppe der 1 bis <2-Jährigen im Sinne eines Evidenztransfers ist daher in Summe möglich und angezeigt.</p> <p>Das IQWiG kritisiert zudem eine fehlende, vergleichende Aufarbeitung der Evidenz zur zVT. Die in dieser Stellungnahme durchgeführte</p>	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern bestätigen die Annahme von Vertex, dass es im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Studien mit der zVT BSC gibt. Der detaillierte Vergleich der Altersgruppen im Dossier sowie in der Stellungnahme lässt annehmen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet unter der lediglich symptomatisch wirkenden zVT BSC keine mit der kausal wirkenden Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor vergleichbaren Effekte beispielsweise hinsichtlich des BMI z-Score, der Reduktion der Schweißchlorid-Konzentration und der Verbesserung der gastrointestinalen Parameter zu erwarten sind.</p> <p>Der G-BA sah in früheren Bewertungen in der Indikation CF eine Übertragbarkeit des Zusatznutzens auf jüngere Patienten aus den oben genannten Gründen als sachgerecht an. Für die Bewertung der vorliegenden Altersgruppe der 1 bis <2-Jährigen sind diese Gründe ebenso zutreffend. Vertex bittet den G-BA daher, die umfangreich vorgelegte und erneut aufgearbeitete Evidenz für den Evidenztransfer zu berücksichtigen. Unter Berücksichtigung der Evidenz aller Altersgruppen sowie der Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens – insbesondere bezüglich des BMI z-Scores – ergibt sich aus Sicht von Vertex für die vorliegende Patientenpopulation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	
<p>Vertex geht im nachfolgenden allgemeinen Teil der Stellungnahme detailliert auf folgende Aspekte ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eignung der Daten der Studie VX16-809-122 für die Bewertung des Zusatznutzens inkl. Bedeutung der patientenrelevanten Endpunkte Schweißchlorid-Konzentration, BMI z-Score und gastrointestinalen Parametern 	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Übertragbarkeit der Ergebnisse von älteren auf jüngere Patienten mittels Evidenztransfer • Bedeutung eines frühen Therapiebeginns 	
<p>Eignung der Daten der Studie VX16-809-122 für die Bewertung des Zusatznutzens inkl. Bedeutung der patientenrelevanten Endpunkte Schweißchlorid-Konzentration, BMI z-Score und gastrointestinalen Parametern</p> <p>Im Rahmen der Dossiererstellung hat Vertex eine umfangreiche systematische Recherche zur Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet durchgeführt. Dabei wurde als einzige relevante Studie die nicht-vergleichende Studie VX16-809-122 identifiziert. Diese bietet somit die bestmögliche und zulassungsbegründende Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet. Vertex weist in diesem Zusammenhang auf die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien hin, die vom G-BA bereits in früheren Verfahren berücksichtigt wurden (4, 12).</p> <p>Vertex möchte im Folgenden anhand der in der Studie VX16-809-122 erhobenen und speziell für die Patientenpopulation der Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahre mit homozygoter <i>F508del</i>-Mutation relevanten Endpunkte die Eignung der Daten für die Bewertung des Zusatznutzens darlegen. Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse der nachfolgend beschriebenen Endpunkte findet sich im spezifischen Teil (Seite 29 ff) und im Anhang 1 dieser Stellungnahme.</p> <p><u><i>Absolute Veränderung der Wachstumsparameter</i></u></p>	<p>Ogleich die Studie 122 aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, liefert sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens.</p>

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kinder mit CF leiden häufig unter Wachstums- und Gedeihstörungen, bedingt durch eine CF-assoziierte Pankreasinsuffizienz und Verdauungsstörungen, die mit einer Maldigestion und einer Malabsorption einhergehen. Um den Entwicklungszustand bzw. das Ausmaß von potenziellen Entwicklungsstörungen zu beurteilen, sollen gemäß der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) entsprechende physiologischer Parameter in pädiatrischen CF-Studien erhoben werden (13).</p> <p>Der BMI stellt bei CF-Patienten einen statistisch signifikanten Prädiktor für die Mortalität dar (14). Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA-Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor den BMI als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (15). Der BMI als Prädiktor ist darüber hinaus unabhängig vom Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (FEV_{1%}) und besitzt vergleichbare prädiktive Eigenschaften wie das FEV_{1%}, welches für Kleinkinder nur schwierig messbar ist (14).</p> <p>Der BMI z-Score ist ein standardisiertes Maß, welches den BMI nach Alter und Geschlecht adjustiert. Die Betrachtung des z-Scores ermöglicht eine objektive Einschätzung, inwieweit das normale Wachstum oder die Gewichtszunahme beeinträchtigt sind. Der BMI z-Score eines Patienten beschreibt jeweils, um wie viele Standardabweichungen sein BMI-Messwert vom mittleren BMI-Wert der Referenzpopulation abweicht. Bei (Klein-)Kindern mit CF (Vorschulkinder <5 Jahre) wird als Grenzwert für eine interventionspflichtige Unterernährung die 15. BMI-Perzentile (entspricht ungefähr einem BMI z-Score von -1) angesehen. Für alle Kinder und Jugendliche (2-20 Jahre) wird das Einhalten einer BMI-</p>	<p>In der Studie 122 wurde u.a. die Veränderung des z-Scores von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen als Endpunkt erhoben. Das Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße ist für die vorliegende Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern und Säuglingen mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.</p> <p>Die eingeschlossenen Kleinkinder wiesen bereits bei Beginn der Studie ein Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße auf, was im Normbereich der gesunden Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts liegt (z-Score). Zum Studienende zeigten sich keine Veränderungen des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße zu Baseline. Es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit das zunehmende Alter und die Entwicklung der Patienten das Ergebnis beeinflusst.</p>

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Perzentile von ≥ 50 (entspricht ungefähr einem BMI z-Score von 0) empfohlen (16, 17).</p> <p>Die ausgeführten Argumente legen die hohe Relevanz des BMI z-Scores als Kenngröße für den Entwicklungszustand bzw. für potenzielle Entwicklungsstörungen dar und begründen damit die Patientenrelevanz des BMI z-Scores. Der BMI z-Score wurde in früheren G-BA Beschlüssen als wichtiger und bewertungsrelevanter Parameter zur Beurteilung der Morbidität bei CF bewertet, auch bei der für dieses Anwendungsgebiet relevanten Alterskohorte der Kleinkinder ab 1 bis <2 Jahren (1-9).</p> <p><u><i>Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration</i></u></p> <p>Die Messung der Chlorid-Konzentration im Schweiß dient der direkten Erfassung der <i>CFTR</i>-Aktivität. Die Senkung der Chlorid-Konzentration im Schweiß ist ein wesentlicher, patientenrelevanter Endpunkt, der die Verbesserung der <i>CFTR</i>-Aktivität direkt belegt und die kausale Wirkung von Lumacaftor/Ivacaftor zeigt. Daher ist die Schweißchlorid-Konzentration ein anerkannter Biomarker, welcher die Erkrankung im Rahmen der Diagnose direkt anzeigt und das Ausmaß des Effekts von Lumacaftor/Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit des <i>CFTR</i>-Proteins beurteilt.</p> <p>In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass auch in anderen Indikationen ein allgemein anerkannter diagnostischer Marker als Surrogatparameter für die Wirksamkeit einer Therapie vom IQWiG und G-BA anerkannt wird. Als Beispiel ist hier die Indikation chronische Hepatitis C (HCV) zu nennen, in der erstmals 2011 der Endpunkt „dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)“ als ausreichend valider Surrogatendpunkt für das Auftreten von hepatozellulären Karzinomen</p>	<p>Die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des <i>CFTR</i>-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.</p>

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anerkannt und zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wurde, obwohl diese Einschätzung nur auf Daten aus Beobachtungsstudien beruht und keine formale Validierung erfolgte (18). Die Validität dieses Surrogatendpunktes sowie dessen Eignung zur Ableitung eines Zusatznutzens wurde kürzlich in den Nutzenbewertungen von Sofosbuvir bzw. Ledipasvir/Sofosbuvir vom IQWiG sowie G-BA erneut bestätigt (19-22). Das IQWiG sowie der G-BA argumentieren dazu, dass die nahezu 100%-ige Ansprechrate, die die Patienten unter einer Therapie mit Sofosbuvir bzw. Ledipasvir/Sofosbuvir in der bewertungsrelevanten einarmigen Studie jeweils erreichten, unter beobachtendem Abwarten unwahrscheinlich ist und dass somit auch ohne Vorliegen einer direkt vergleichenden Studie für das SVR ein Vorteil für die jeweiligen Therapien ableitbar sei. Der G-BA hält das SVR sogar für grundsätzlich patientenrelevant.</p> <p>Neben der bedeutenden diagnostischen Relevanz hat die Chlorid-Konzentration im Schweiß auch durch einen möglichen hohen Salzverlust bei CF-Patienten insbesondere im Sommer therapeutische Relevanz. Besonders bei Säuglingen in der Gedeihphase wird eine individuell angepasste, tägliche Kochsalzgabe mit der Nahrung empfohlen (23).</p> <p>Darüber hinaus korreliert der Biomarker Schweißchlorid mit der Pankreasinsuffizienz und der Lungenfunktionseinschränkung (24). Bei der Analyse eines Patientenregisters konnte zudem eine konzentrationsabhängige Assoziation zwischen Schweißchlorid und der Mortalität sowie dem klinischen Phänotyp gezeigt werden (25). Unter BSC ist eine Verbesserung des Schweißchlorids unwahrscheinlich, die Therapie mit <i>CFTR</i>-Modulatoren dagegen bewirkt kausal eine Verbesserung hin zum diagnostischen Grenzbereich, teilweise bis deutlich unterhalb des diagnostischen Schwellenwertes für die</p>	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pathologische Chlorid-Konzentration (dieser Schwellenwert beträgt 60 mmol/L). Rapide und nachhaltige Verminderungen der Chlorid-Konzentration im Schweiß konnten mit <i>CFTR</i>-Modulatoren über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg gezeigt werden. Die starke Assoziation zwischen höherer <i>CFTR</i>-Funktion und Schweißchlorid-Absenkung durch einen <i>CFTR</i>-Modulator konnte auch mit epidemiologischen Daten bestätigt werden (10). Vor kurzem konnte in der laufenden epidemiologischen Studie CHEC-SC zudem gezeigt werden, dass eine Reduktion der Schweißchlorid-Konzentration, wie sie durch eine Behandlung mit <i>CFTR</i>-Modulatoren erreicht werden kann, mit verbesserten klinischen Effekten assoziiert ist. Eine größere Reduktion in der Schweißchlorid-Konzentration war mit einem besseren klinischen Outcome assoziiert. Die klinischen Effekte z. B. bei der Lungenfunktion und den pulmonalen Exazerbationen waren bei den Patienten am stärksten verbessert, die einen Schweißchlorid-Wert von <60 mmol/L erreichten (26). Somit ist das Therapieansprechen und damit die Wirksamkeit unter Lumacaftor/Ivacaftor über das Schweißchlorid direkt messbar.</p> <p>Auch die EMA und der G-BA erkennen den hohen Stellenwert des Biomarkers Schweißchlorid an: Die EMA sieht in der deutlichen, signifikanten Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration einen Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von <i>CFTR</i>-Modulatoren (27, 28). Der G-BA hat in früheren Verfahren – insbesondere auch bei Säuglingen und Kleinkindern – den Stellenwert dieses Parameters für die Diagnose stets anerkannt. Der G-BA führt aus, dass die Schweißchlorid-Werte „die Funktionalität des <i>CFTR</i>-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln“ (1-3, 29-32).</p>	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u><i>Gastrointestinale Parameter</i></u></p> <p>Die fäkale Elastase-1 (FE-1) ist ein wichtiger Marker für Pankreasinsuffizienz, die häufig bei CF-Patienten bereits in jungen Jahren vorliegt. Hierbei zeigen Werte von <200 µg/g eine Pankreasinsuffizienz und Werte von <50 µg/g eine schwere Pankreasinsuffizienz an; Werte ≥200 µg/g gelten als physiologisch und deuten auf eine Pankreassuffizienz hin (33, 34). Eine Pankreasinsuffizienz ist eine schwerwiegende Manifestation der CF, welche zu einem schlechten ernährungsphysiologischen Status der Patienten führt. Der Verlust der Pankreasfunktion galt bei der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet, aufgrund des progressiven Charakters der CF, bisher als irreversibel.</p> <p>Ein weiterer wichtiger Marker für Gewebestress des Pankreas ist das immunreaktive Trypsinogen (IRT), dessen Erhöhung im Serum Gewebsschäden, die durch Obstruktion der Pankreasgänge und daraus resultierender Entzündung und Autodigestion des Pankreasgewebes entstehen, anzeigt. Da dies bereits intrauterin erfolgt, wird IRT im Rahmen des Neugeborenen-Screenings untersucht (35). Eine Reduktion der IRT-Werte im Serum zeigt eine Verbesserung (Reduktion) des Gewebsstress in der Bauchspeicheldrüse an. Weitere Marker für Gewebsstress und Entzündungen des Pankreas sind Lipase im Serum und pankreatische Amylase im Serum (36). Dabei deuten erhöhte Messwerte auf eine Entzündung des Pankreas hin. Eine dauerhafte Reduktion des Gewebsstress weist auf ein Abbremsen der progressionsbedingten Destruktion des Pankreas hin.</p> <p>Patienten mit CF haben häufig eine beeinträchtigte Darmfunktion, die</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Die Endpunkte „fäkale Elastase-1 (FE-1)“ und „immunreaktive Trypsinogen (IRT)“ werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durch zähflüssigen Mukus, einen gestörten pH, eine bakterielle Fehlbesiedelung und Entzündungsprozesse bedingt ist (37). Fäkales Calprotectin (FC) ist ein zuverlässiger Marker für Entzündungsprozesse im Darm und korreliert mit der Migration von Granulozyten durch die Darmwand (als Zeichen der Darmentzündung); hohe FC-Messwerte sind Anzeichen für Entzündungsprozesse im Darm (38, 39). Der obere Normalwert bei gesunden Kindern und Erwachsenen liegt im Stuhl bei 50 mg/kg (40). Werte oberhalb des Normalwerts werden als pathologisch gewertet. Es konnte gezeigt werden, dass der FC-Spiegel signifikant mit einer Pankreasinsuffizienz, Verschlechterung der Lungenfunktion, dem BMI sowie einer Pseudomonas-Kolonisation assoziiert ist (38).</p> <p><u>Pulmonale Exazerbationen/CF-bedingte Hospitalisierungen</u></p> <p>Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Tod (41-44) und sind bereits im Alter von 0 bis <2 Jahren möglich (45). Jede Exazerbation steigert das Risiko einer weiteren Exazerbation (42, 46). Durch pulmonale Exazerbationen kommt es zu Schäden am Lungengewebe, die oft nicht mehr vollständig reversibel sind (47). Der G-BA hat bereits in früheren Verfahren eine Verminderung der Rate pulmonaler Exazerbationen als Verbesserung des therapielevanten Nutzens bestätigt (6-8) und in den früheren Nutzenbewertungsverfahren zu Lumacaftor/Ivacaftor als patientenrelevant anerkannt (3, 5, 8). Rezidivierende pulmonale Exazerbationen sind mit einer erhöhten Mortalität verbunden (41). Um die Lungenfunktion zu erhalten und irreversible Schäden zu vermeiden,</p>	<p>Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen.</p> <p>In der Studie 122 traten 9 pulmonale Exazerbationen und 3 Hospitalisierungen aufgrund pulmonaler Exazerbationen bei den insgesamt 46 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer auf.</p>

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ist ein möglichst früher Therapiebeginn von großer Bedeutung.</p> <p><u>Fazit zur Eignung der Daten der Studie VX16-809-122 für die Bewertung des Zusatznutzens:</u></p> <p>Die Studie VX16-809-122 ist die einzige Studie, die im hier relevanten Anwendungsgebiet identifiziert werden konnte und bietet somit die bestmögliche und zulassungsbegründende Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet. In der Studie VX16-809-122 wurden alle für die Population der Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahre relevanten Morbiditätsparameter untersucht. Hierbei kommt der Schweißchlorid-Konzentration eine besondere Bedeutung zu, da diese direkt die <i>CFTR</i>-Aktivität widerspiegelt. Weiterhin wurden die wichtigsten Wachstumsparameter erhoben (hier ist v. a die Bedeutung des BMI z-Score hervorzuheben), die bei (Klein-)Kindern herangezogen werden, um die Beeinträchtigung von Wachstum und Gewichtszunahme einzuschätzen, sowie verschiedene diagnostische Marker. Hierzu zählen Marker, die auf eine Pankreasinsuffizienz (FE-1), auf Gewebestress des Pankreas (IRT, pankreatische Amylase im Serum und Lipase im Serum) und auf intestinale Entzündungen hinweisen (FC). Zudem wurden pulmonale Exazerbationen/CF-bedingte Hospitalisierungen erhoben. Durch die Erhebung der genannten Endpunkte lässt sich der Effekt einer Therapie mit einem <i>CFTR</i>-Modulator in der im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Patientenpopulation der Kleinkinder sehr gut evaluieren.</p> <p>Die Effekte der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor in der Population der Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahre mit homozygoter <i>F508del</i>-Mutation sind ähnlich den Effekten der Therapie mit</p>	<p>Es wird auf die Ausführungen weiter oben verwiesen.</p>

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lumacaftor/Ivacaftor in der Population der älteren Patientenpopulationen mit homozygoter <i>F508del</i>-Mutation (siehe Unzureichende Aufarbeitung der Übertragung von Evidenz). Dies zeigt, dass sich die Studie VX16-809-122 für die Ableitung eines Zusatznutzens für die Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor in der Population der Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahre mit homozygoter <i>F508del</i>-Mutation eignet.</p> <p>Übertragbarkeit der Ergebnisse von älteren auf jüngere Patienten mittels Evidenztransfer</p> <p>Vertex stellt nachfolgend dar, warum die Ableitung eines Zusatznutzens mittels der Übertragbarkeit des Zusatznutzens für Lumacaftor/Ivacaftor von den bisherigen Nutzenbewertungen im Indikationsgebiet bei Patienten mit CF ab 2 Jahren (mit der gleichen Mutation) auf die hier relevante Population der Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahre zu begründen ist.</p> <p>Die Übertragbarkeit ist aus folgenden Gründen, die auch den Rationalen des G-BA bei früheren Nutzenbewertungen von Ivacaftor und Ivacaftor-Kombinationen entsprechen, gegeben:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Die CF wird durch Defekte verursacht, die durch Mutationen im <i>CFTR</i>-Gen entstehen und dazu führen, dass das <i>CFTR</i>-Protein	<p>Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) zu LUMA/IVA (Orkambi)¹² ist zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie 122 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von bereits zugelassenen älteren Patientenpopulationen auf die 1 bis <2 Jahre alten Kinder, die homozygot bezüglich einer <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, herangezogen wurde.</p> <p>Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die Kinder im Alter von 1 bis <2 Jahren mit gleicher Mutation sind auch für den G-BA ausschlaggebend für eine Evidenzübertragung.</p> <p>Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbare Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im <i>CFTR</i>-Gen Störungen im</p>

12 European Medicines Agency. Orkambi; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 24.11.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/orkambi-h-c-3954-x-0078-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>entweder nicht oder in zu geringer Anzahl auf der epithelialen Zelloberfläche vorhanden und/oder in der Funktion eingeschränkt ist. Unbehandelt schreitet die Erkrankung aufgrund des progressiven Charakters fort bis hin zu irreversiblen Schäden in verschiedenen Organsystemen (multisystemische Erkrankung). Das Erscheinungsbild der Krankheit ist über alle Altersgruppen hinweg gleich, altersabhängige Unterschiede hinsichtlich des Erscheinungsbildes der CF sind durch den progressiven Verlauf der Erkrankung bedingt. Die Pathophysiologie der Erkrankung ist somit für alle Altersgruppen identisch.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Der Wirkmechanismus von Lumacaftor/Ivacaftor ist in allen Altersgruppen identisch. Durch den <i>CFTR</i>-Korrektor-Effekt von Lumacaftor wird die Anzahl der <i>CFTR</i>-Proteine in der Zellmembran erhöht, indem die zelluläre Faltung und Prozessierung fehlerhafter <i>CFTR</i>-Proteine korrigiert und deren Stabilität und der Transport zur Zelloberfläche verbessert wird (48). Durch den <i>CFTR</i>-Potentiator-Effekt von Ivacaftor wird die Funktion der <i>CFTR</i>-Proteine in der Zellmembran durch Erhöhung der Offenwahrscheinlichkeit des Kanals verbessert (49). 3. Für alle Altersgruppen (Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren und für Patientinnen und Patienten ab 2, 6 und 12 Jahren) wurde vom G-BA mit BSC eine identische zVT vergeben. 4. Auch die EMA zog die Studie VX16-809-122 als Basis für die 	<p>Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die hier relevante Patientenpopulation der 1 bis <2 Jahre alten Kinder mit denen der älteren Patientinnen und Patienten identisch.</p> <p>Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose – wie die hier zu betrachtenden Kinder – noch relativ wenige Symptome aufweisen. Dadurch lässt sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt messen. So zeigt sich die Symptomlast und Verbesserung der Symptome im LUMA/IVA-Arm stärker bei den Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren im Vergleich zu den Kindern im Alter von 2 bis 5 und 6 bis 11 Jahren.</p> <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich einer F508del-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, ist sowohl in den die Beschlüssen zu LUMA/IVA für Kinder im Alter von 2 bis 5 und 6 bis 11 Jahren als auch für ältere Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren identisch (BSC). Insofern ist dadurch ein maßgebliches Kriterium für eine Evidenzübertragung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gegeben.</p> <p>Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt.</p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung bei vergleichbarer Pathophysiologie vorliegt, und unter Berücksichtigung der vorgelegten Daten der Studie</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Extrapolation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von älteren Populationen auf die hier vorliegende Population der Kleinkinder heran.</p> <p>In den drei bisherigen Nutzenbewertungsverfahren für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit CF, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind (Patienten ab 12 Jahren, Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren und im Alter von 2 bis 5 Jahren) vergab der G-BA jeweils einen Zusatznutzen (3-5, 8). Die Vergabe des Zusatznutzens beruhte auf Ergebnissen direkter Vergleiche zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Lumacaftor/Ivacaftor und der zVT BSC (50-52). Für die Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren beruhte der Zusatznutzen auf einem Vorteil im BMI z-Score und den Ergebnissen der älteren Patientenpopulationen.</p> <p>Auch der G-BA sah in früheren Bewertungen in der Indikation CF eine Übertragbarkeit des Zusatznutzens auf jüngere Patienten aus den oben genannten Gründen als sachgerecht an. Zusätzlich war es wichtig, dass gleichgerichtete Effekte in der Wirksamkeit der jeweiligen Therapie in unterschiedlichen Altersgruppen vorlagen (4, 12).</p>	<p>122 bei Kindern mit einem Alter von 1 bis <2 Jahren, die im Vergleich zu den bereits bewerteten Studien bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren (Studie VX16-809-121), bei Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren (Studie VX14-809-109) sowie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (Studien VX12-809-103 und VX12-809-104) auf weitestgehend gleichgerichtete Effekte in der Wirksamkeit hinweisen, sowie angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird von einer Übertragbarkeit der positiven Effekte von LUMA/IVA ausgegangen.</p> <p>Bei Personen ab 12 Jahren¹³ im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für LUMA/IVA gegenüber BSC wegen eines Vorteils in dem patientenrelevanten Endpunkt pulmonale Exazerbationen festgestellt. Für Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren¹⁴ zeigte sich für den aufgrund seiner klinischen Bedeutung zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose herangezogenen Endpunkt LCI_{2,5} ein Vorteil von LUMA/IVA gegenüber BSC. Bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren¹⁵ wurde ein Vorteil im BMI bzw. BMI z-Score bei Kindern festgestellt. Sowohl für die Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren als auch für die 6- bis 11-Jährigen wurde für LUMA/IVA ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen festgestellt, der aber im Ausmaß nicht quantifizierbar ist.</p>

¹³ Nutzenbewertungsverfahren zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (≥ 12 Jahre, homozygot *F508del*-Mutation) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/207/#beschluesse>

¹⁴ Nutzenbewertungsverfahren zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (≥ 6 bis <12 Jahre, homozygot *F508del*-Mutation) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/344/#beschluesse>

¹⁵ Nutzenbewertungsverfahren zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2 bis 5 Jahre, homozygot *F508del*-Mutation) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/743/#beschluesse>

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufgrund des progredienten Verlaufs der CF wird die Ausprägung der Erkrankung mit höherem Alter stärker, sodass jüngere Patienten mit CF – wie die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Population der Kleinkinder – bereits Symptome, wie z. B. die einer pankreatischen Insuffizienz aufweisen, jedoch weniger Symptome als ältere Patienten haben. Dies führt dazu, dass eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt gemessen werden kann, dennoch konnten in der Studie VX16-809-122 unter der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor patientenrelevante Effekte gezeigt werden. Hier sind v. a. eine für sehr junge Patienten relevante Stabilisierung von körperlichen Wachstumsparametern (BMI, Gewicht, Länge und zugehörige z-Scores), eine Reduktion der Schweißchlorid-Konzentration, anhand verschiedener diagnostischer Marker Hinweise auf eine Restitution der exokrinen Pankreasfunktion und eine Verbesserung von Entzündungsprozessen im Darm sowie eine niedrige Rate an pulmonalen Exazerbationen hervorzuheben. Aufgrund dieser im Vergleich zu den Älteren gleichgerichteten Effekte in der Wirksamkeit der Therapie ist eine Übertragung von Ergebnissen möglich und angezeigt. Gerade aufgrund der Progredienz der Erkrankung bei Behandlung mit der zVT stellt die gemeinsame Betrachtung eines möglichst breiten Alterskontinuums eine umso belastbarere Basis für das Übertragbarkeitsargument dar. Insofern ist das Argument des IQWiG, die Übertragbarkeit von Ergebnissen sei aufgrund des progredienten Krankheitsverlaufs fraglich, wenn der Altersunterschied zwischen den Patientenpopulationen zu hoch ist, unverständlich.</p> <p>Vertex weist darauf hin, dass der G-BA und das IQWiG in der Indikation</p>	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>HCV für die Therapie mit Sovosbuvir in Kombination mit Ribavarin bereits einen Evidenztransfer von Älteren sowie anderen Genotypen akzeptiert hat, obwohl nicht für alle Patientengruppen Daten zur Verfügung standen (53, 54). Das IQWiG begründete dies mit dem Vorliegen einer besonderen Datenlage und mit der Tatsache, dass eine Viruselimination beim Einsatz einer nicht antiviralen Therapie (z. B. BSC) unwahrscheinlich ist und schlug einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sofosbuvir in Kombination mit Ribavarin auch für die jugendliche Patientengruppe eines anderen Genotyps, für die es keine Daten gab, vor (54). Auch der G-BA akzeptierte den Evidenztransfer und vergab einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (53). Der G-BA begründete die Akzeptanz des Evidenztransfers zum einen mit dem Bewertungsbericht der EMA, in welchem die Heilungsraten und die Pharmakokinetik als vergleichbar zwischen Jugendlichen und Erwachsenen beschrieben wurden und zum anderen mit Studienergebnissen von erwachsenen Patienten (53): <i>„Es ist nicht davon auszugehen, dass mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care bei jugendlichen Patienten ebenso hohe Ansprechraten wie bei erwachsenen Patienten unter der Therapie mit Sofosbuvir plus Ribavirin erreicht werden können. Auf der Grundlage der Übertragung der Evidenz der Erwachsenenstudien stellt der G-BA aufgrund der Unsicherheit bei einem einarmigen Studiendesign der Erwachsenenstudien sowie des Fehlens von Daten zur Population der Jugendlichen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen fest.“</i></p> <p>Vertex sieht im Anwendungsgebiet der Patienten mit CF, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, eine ähnliche Konstellation, wie nachfolgend am Beispiel der Senkung der Schweißchlorid-</p>	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Konzentration durch eine Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor beschrieben wird: In der Studie VX16-809-122 waren die mittleren Werte zu Baseline deutlich pathologisch. Nach 24 Wochen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor lagen die Werte mit durchschnittlich 73,1 mmol/L nur noch gering oberhalb des diagnostischen Schwellenwertes von 60 mmol/L für eine pathologische Chlorid-Konzentration (55). Ähnliche Verbesserungen durch eine Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor konnte auch in den anderen Altersgruppen mit homozygoter <i>F508del</i>-Mutation nachgewiesen werden (51, 52). Dies verdeutlicht die vergleichbare Wirkung von Lumacaftor/Ivacaftor über alle Altersgruppen hinweg, was – ähnlich wie bei HCV – unter BSC nicht zu erwarten ist und daher als patientenrelevant zu betrachten ist (siehe Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration</p> <p>). Wie bereits erwähnt, weisen epidemiologische Daten einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Reduktion der Schweißchlorid-Konzentration durch <i>CFTR</i>-Modulatoren und dem Ausmaß der klinischen Effekte in einer genotypisch heterogenen Kohorte nach (10). Es konnten z. B. eine Verbesserung der Lungenfunktion und eine Verbesserung von respiratorischen Symptomen sowie eine Reduktion von pulmonalen Exazerbationen beobachtet werden. Außerdem konnte eine Verbesserung des BMI gezeigt werden. Diese Ergebnisse belegen, dass die Wiederherstellung der <i>CFTR</i>-Aktivität durch <i>CFTR</i>-Modulatoren zu einem verbesserten klinischen Outcome führt (26). Dies gilt altersgruppenunabhängig und unterstreicht die Möglichkeit des Evidenztransfers zwischen Altersgruppen.</p> <p><u>Fazit zum Evidenztransfer:</u></p>	<p>In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von LUMA/IVA von älteren Patientinnen und Patienten auf Kinder im Alter von 1 bis <2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe, angenommen wird.</p>

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ähnlich wie in der Indikation HCV, in der nicht davon auszugehen ist, dass durch eine alleinige symptomatische Therapie eine Viruselimination wahrscheinlich ist, ist auch in der Indikation CF nicht zu erwarten, dass z. B. die Schweißchlorid-Konzentration, die direkt die <i>CFTR</i>-Aktivität belegt, mittels einer alleinigen symptomatischen Therapie gesenkt werden kann. Auch diese Tatsache rechtfertigt die Übertragung der Ergebnisse von älteren Patientenpopulationen auf Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahre.</p> <p>Eine Übertragung von Ergebnissen der älteren Patientenpopulationen auf Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahre ist außerdem gerechtfertigt, da der Wirkmechanismus von Lumacaftor/Ivacaftor in allen Altersgruppen bei Vorliegen einer homozygoten <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen identisch ist, der natürliche Verlauf der CF in Patienten mit den gleichen Mutationen vergleichbar ist (altersabhängige Unterschiede hinsichtlich des Erscheinungsbildes der CF sind durch den progressiven Verlauf der Erkrankung bedingt) und die Wirksamkeit und Sicherheit von Lumacaftor/Ivacaftor bei CF-Patienten mit der gleichen Mutation zwischen unterschiedlichen Altersgruppen übertragbar sind. Außerdem lag für alle Altersgruppen mit BSC eine identische zVT vor. Hinzu kommt, dass ein möglichst frühzeitiger Behandlungsbeginn eine besondere Bedeutung in der Indikation CF hat und klinische Studien in dieser Altersgruppe in der Durchführung eingeschränkt sind. Vertex geht somit von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens – insbesondere bezüglich des BMI z-Scores – von Lumacaftor/Ivacaftor für ältere Patienten auf die Population der Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahre mit derselben Mutation aus.</p> <p>Das Vorgehen von Vertex, mittels Evidenztransfer einen Zusatznutzen</p>	<p>Zusammengenommen ergibt sich für LUMA/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot bezüglich der <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, auf Grundlage der Ergebnisse der Studie VX16-809-122 sowie der Ergebnisse der Studien mit älteren Personen mit gleicher Mutation (2 bis 5 Jahre: Studie VX16-809-121, 6 bis <12 Jahre: Studie VX14-809-109, ab 12 Jahren: VX12-809-103 und VX12-809-104), ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.</p>

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auf das vorliegende Anwendungsgebiet zu übertragen, entspricht der Rationalen des G-BA in früheren Nutzenbewertungsverfahren. Eine detaillierte Aufarbeitung der Daten für den Evidenztransfer erfolgt dennoch nachfolgend im Rahmen dieser Stellungnahme (siehe Unzureichende Aufarbeitung der Übertragung von Evidenz und Anhang 1).</p> <p>Zusammenfassung:</p> <p>In der Gesamtschau ist Vertex daher weiterhin der Auffassung, dass für Lumacaftor/Ivacaftor für die Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vorliegt und bittet den G-BA, die Gesamtevidenz unter Hinzuziehung des Evidenztransfers in seiner Nutzenbewertung einzubeziehen.</p> <p>Bedeutung eines frühen Therapiebeginns Vor der Markteinführung von Lumacaftor/Ivacaftor existierte für Kleinkinder ab 1 bis <2 Jahren mit homozygoter <i>F508del</i>-Mutation keine kausale Therapie. Die Patienten wurden rein symptomatisch (z. B mit Inhalation, Physiotherapie und/oder Substitutionstherapie) therapiert. Symptomatische Therapien leisten einen wichtigen Beitrag zur Behandlung der Krankheitsfolgen, jedoch kann durch eine alleinige symptomatische Therapie die Verlangsamung bzw. Vermeidung der Progression und Verlängerung der Lebenszeit nicht ausreichend erreicht werden. Dies gelingt nur durch das Adressieren des zugrunde liegenden Defekts der Erkrankung durch eine kausale Therapie. Ohne eine kausale Therapie entwickeln die betroffenen Patienten eine</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schwere und progrediente multisystemische Organdysfunktion mit Manifestation v. a. in der Lunge und im Gastrointestinaltrakt. Dies führt zu einer Verminderung der Lebensqualität und zu einer verkürzten Lebenserwartung (56, 57).</p> <p>Patienten mit CF, die homozygot für eine <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, sind besonders schwer von Krankheitssymptomen bereits in jungem Alter betroffen; die klinische Manifestation der Erkrankung erfolgt bereits sehr früh, teilweise schon intrauterin (58-61). Bei sehr jungen CF-Patienten wie im vorliegenden Anwendungsgebiet sind zwar unter Umständen noch nicht alle klinischen Manifestationen der Erkrankung so stark ausgeprägt wie bei älteren CF-Patienten, diese werden aber aufgrund des progredienten Verlaufs der Erkrankung unweigerlich auftreten. Den frühen Lebensjahren/Lebensmonaten kommt dabei eine besondere Bedeutung zu, auch wenn bereits vorhandene Organschädigungen symptomatisch teilweise noch unbemerkt bleiben (sog. „stille Jahre“) (62). Durch einen frühestmöglichen Behandlungsbeginn mit einer kausalen Therapie können lebensverkürzende irreversible Organschäden bzw. Komplikationen, wie pulmonale Exazerbationen, strukturelle Lungenveränderungen oder Pankreasinsuffizienz verhindert oder zumindest deutlich hinaus gezögert werden (63, 64).</p> <p>In sehr jungen Jahren ist die CF v. a. im Gastrointestinaltrakt in Form einer exokrinen Pankreasinsuffizienz mit einem Mangel an Sekretion von Verdauungsenzymen und einer beeinträchtigten Darmmotorik durch die Störung der Wasser- und Salz-Regulation der epithelialen Sekrete des Dün- und Dickdarms klinisch manifestiert. Patienten mit homozygoter <i>F508del</i>-Mutation sind bereits in den ersten Lebensjahren zu >90% pankreasinsuffizient (58, 65). Die CF-assoziierte</p>	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pankreasinsuffizienz und Verdauungsstörungen, die mit einer Maldigestion und einer Malabsorption einhergehen, führen ohne Ernährungsintervention bei Kindern zu Wachstums- und Gedeihstörungen. So leiden bereits im ersten Lebensjahr 35,3% der Säuglinge an Untergewicht, bei Kleinkindern sind es 10,2% (13-24 Monate) bzw. 17% (2-3 Jahre) (66). Eine Gedeihstörung ist bei Kindern mit CF ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität (14). Weiterhin korreliert der BMI per se auch mit der Lungenfunktion (67), so dass Wachstums- und Gedeihstörungen negative Auswirkungen auf den Erhalt der Lungenfunktion haben (67-70). Auch hepatische Manifestationen der Erkrankung erfolgen früh: so zeigen sich bei ca. 10,7% der 0-5-Jährigen mit CF allgemeine Lebererkrankungen (66) und 54% der CF-Patienten haben in den ersten 3 Jahren erhöhte Leberwerte (71). Eine Real-World Evidence (RWE)-Studie konnte zeigen, dass das Alter bei Therapiebeginn mit einem <i>CFTR</i>-Modulator negativ mit der Änderung beim Marker FE-1 korreliert ist. Dies spricht für einen frühen Therapiebeginn (72).</p> <p>Ein weiteres Organ, an dem die CF bereits früh klinisch manifestiert ist, ist die Lunge. Schon im Säuglingsalter/in der frühen Kindheit sind pathophysiologische Veränderungen der Atemwege vorhanden, die sich im Verlauf der Kindheit fortsetzen bzw. sich sogar in der Jugend sowie im Erwachsenenalter beschleunigen (73-76). Mittels Magnetresonanztomographie können bereits wenige Wochen nach der Geburt auch strukturelle Lungenveränderungen, z. B. Bronchiektasen, Schleimretentionen („mucus plugging“) oder Zeichen der Überblähung („air trapping“) sowie Atemwegsinfektionen nachgewiesen werden (75, 77, 78). Auf zellulärer Ebene finden sich bereits in den ersten Lebenswochen in Gewebeproben aus Lungengewebe entzündliche</p>	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Veränderungen (64, 79, 80). Auch pulmonale Exazerbationen – also akute Verschlechterungen der klinischen Symptome (81) – sind bereits im Alter von 0 bis <2 Jahren bei CF-Patienten möglich (45). Durch pulmonale Exazerbationen hervorgerufene Schäden am Lungengewebe sind in vielen Fällen nicht mehr vollständig reversibel (47) und sind außerdem mit einer permanenten Verschlechterung der Lungenfunktion (82) und einer frühen Mortalität assoziiert (83, 84). Der Erhalt der Lungenfunktion und das Vermeiden irreversibler Schäden ist ein wichtiges Therapieziel bei CF-Patienten, v. a. bei Patienten mit einer homozygoten <i>F508del</i>-Mutation, da dieser Genotyp einer der stärksten Risikofaktoren für den Abfall der Lungenfunktion ist (85). Dem Verlust der Lungenfunktion und irreversiblen strukturellen Schäden sollte durch den frühzeitigen Einsatz einer kausalen Therapie entgegengewirkt werden.</p> <p>Die Ergebnisse von Merlo et al. (2022) belegen am Beispiel der kausal wirksamen Therapie Ivacaftor, dass ein früher Therapiebeginn mit einer besser erhaltenen Lungenfunktion assoziiert ist. Bei einem späteren Therapiebeginn kann die Lungenfunktion nicht vollständig wiederhergestellt werden (86, 87). Auch bestätigen mehrere vergleichende Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern), dass Patienten mit früherem Behandlungsbeginn nach „Frühdiagnose“ durch ein Neugeborenen-Screening lebenslang eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und sogar einen Überlebensvorteil besitzen (88-92).</p> <p><u>Fazit zur Bedeutung eines frühen Therapiebeginns:</u></p> <p>Zentrale Ziele der CF-Therapie sind das Vermeiden von</p>	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Organmanifestationen der Erkrankung und die Verlängerung der Lebenserwartung. Gerade das Säuglings- und Kleinkindalter stellt die Schwelle zur Erlangung dieser Ziele dar, da in diesem Alter durch eine frühzeitige Therapie klinische Manifestationen der Erkrankung potentiell noch reversibel sind bzw. vermieden werden können. Deren Progress und die damit einhergehender Verschlechterung der Erkrankung können aufgehalten werden. Ohne eine kausale Therapie schreiten die Organschäden mit zunehmendem Alter unbehandelt fort und führen unweigerlich zum Tod. Um dies zu vermeiden bzw. hinauszuzögern sowie eine adäquate körperliche Entwicklung zu ermöglichen, ist eine frühzeitige Behandlung der Erkrankung mit einer kausalen Therapie von entscheidender Bedeutung (76). Die Ergebnisse aus den dargelegten Studien belegen, dass besonders die jungen Patienten von einer frühen Behandlung mit einer kausalen Therapie nachhaltig und langfristig profitieren.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

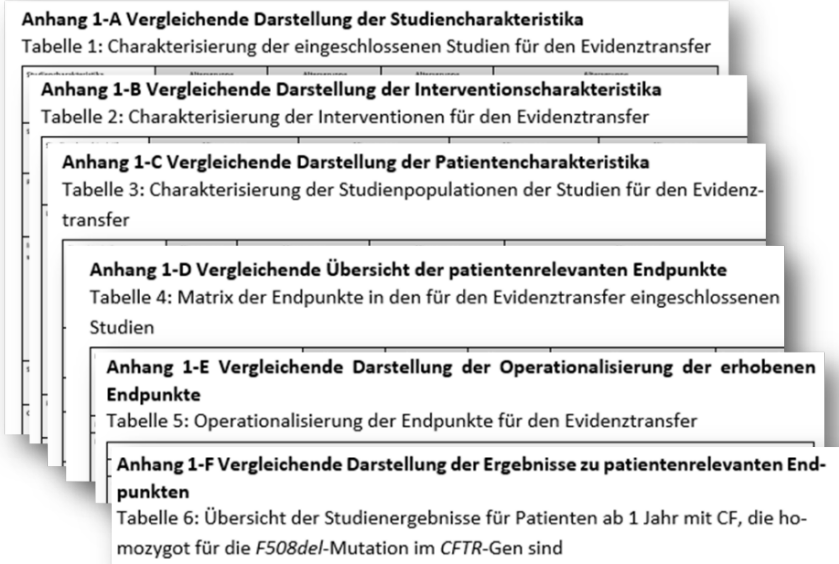
Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.6, Z. 32ff S. I.11, Z. 25ff	<p>Anmerkung: Unzureichende Aufarbeitung der Übertragung von Evidenz</p> <p>Das IQWiG erachtet den Ansatz von Vertex, Studienergebnisse von älteren Patienten auf die Population der Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahre aufgrund der fehlenden direkt vergleichenden Studien zu übertragen, als nachvollziehbar, merkt jedoch an, dass aufgrund unzureichend aufgearbeiteter Daten kein Zusatznutzen im hier relevanten Anwendungsgebiet abgeleitet werden könne. Gemäß IQWiG fehlt eine vergleichende Aufarbeitung der Studiendaten des vorliegenden Anwendungsgebiets der Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahre und der älteren Patientenpopulationen, von denen Ergebnisse übertragen werden sollen (93).</p> <p>Vertex weist darauf hin, dass alle für eine Übertragung der Studienergebnisse relevanten Daten der älteren Patientenpopulationen bereits im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren mit den Vorgangsnummern 2015-12-15-D-204, 2018-02-01-D-339, 2019-02-15-D-432 und 2021-10-01-D-733 vollumfänglich dargestellt und diskutiert worden waren. Diese Daten wurden bereits im Dossier im Fließtext vollumfänglich</p>	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vergleichend dargestellt. Um der Anmerkung des IQWiG dennoch Folge zu leisten, wird nachfolgend eine vergleichende Darstellung der Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika sowie der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte (inklusive entsprechender Operationalisierungen) sowie die Ergebnisse zu patientenrelevanten Punkten gezeigt. Die detaillierte, vergleichende, tabellarische Darstellung ist im Anhang 1 aufgeführt (siehe schematische Darstellung in Abbildung 1).</p>	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 1: Die tabellarische Aufarbeitung der Evidenz für den Evidenztransfer erfolgt in Anhang 1-A bis Anhang 1-F</p> <p>Studiencharakteristika (siehe Anhang 1-A)</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den Evidenztransfer liegt für die Kleinkinder im Alter von 1 bis <2 Jahren eine einarmige Studie (Studie VX16-809-122) vor. Diese untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor anhand von altersangepassten, patientenrelevanten Endpunkten über eine Behandlungsdauer von 24 Wochen bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren mit CF, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind.</p> <p>Für die Altersgruppe von 2 bis 5 Jahren bzw. von 6 bis 11 Jahren liegt jeweils eine RCT für den Evidenztransfer vor (Studie VX16-809-121 bzw. Studie VX14-809-109). Für die Altersgruppe ab 12 Jahre liegen zwei RCT vor (Studie VX12-809-103 und Studie VX12-809-104). In diesen Studien wird jeweils die Sicherheit und Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo (jeweils zusätzlich zu BSC) anhand von altersangepassten, patientenrelevanten Endpunkten bei CF-Patienten, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind, untersucht. Die Behandlungsdauer in der Studie VX16-809-121 beträgt 48 Wochen, die Behandlungsdauer in den restlichen Studien beträgt 24 Wochen.</p> <p>Insgesamt hat der G-BA im Rahmen der vergangenen Nutzenbewertungsverfahren alle zuvor genannten Studien für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt und für Patienten ab 12 Jahren einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vergeben, sowie jeweils einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Patienten von 6 bis 11 Jahren und von 2 bis 5 Jahren. Für die RCT VX16-809-121 sah das IQWiG in</p>	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>seiner Nutzenbewertung weder positive noch negative Effekte. Da der G-BA aufgrund dieser RCT für die Altersgruppe einen Zusatznutzen vergeben hat, sieht Vertex dies jedoch als widerlegt an und schließt diese Studie in den Evidenztransfer ein.</p> <p>Alle Studien wurden an Zentren in Nordamerika, Europa (insbesondere auch in Deutschland) und Australien durchgeführt. Vor diesem Hintergrund ist von einer sehr guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.</p> <p>Interventionscharakteristika (siehe Anhang 1-B)</p> <p>In den Studien, die für den Evidenztransfer herangezogen wurden, wurde eine alters- bzw. gewichtsspezifische Dosierung von Lumacaftor/Ivacaftor verwendet. Die verwendete Dosierung entspricht jeweils der Zulassung. Im Vergleichsarm in den Studien der Altersklasse 2 bis 5 Jahre, 6 bis 11 Jahre und ab 12 Jahren wurde jeweils Placebo zusätzlich zu BSC verabreicht.</p> <p>Patientencharakteristika (siehe Anhang 1-C)</p> <p>Die Patientenpopulationen aller Studien umfassen CF-Patienten, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind. Sie unterschieden</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich in der eingeschlossenen Altersgruppe (Studie VX16-809-122 im Mittel 18,1 Monate, Studie VX16-809-121 4,2 Jahre, Studie VX14-809-109 8,8 Jahre, VX12-809-103 und VX12-809-104 25 Jahre). In der Studie VX16-809-121 gab es etwas mehr männliche als weibliche Patienten, in der Studie VX14-809-109 gab es etwas mehr weibliche als männliche Patienten, in den restlichen Studien waren der Anteil an männlichen und weiblichen Patienten in etwa ausgeglichen. Ein Großteil der in die Studien eingeschlossenen Patienten war weiß/kaukasisch (78,3%-100%).</p> <p>Der mittlere BMI z-Score lag für Patienten der Altersgruppen 1 bis <2 Jahre bei 0,86, bei Patienten von 2 bis 5 Jahre bei -0,25 (Lumacaftor/Ivacaftor-Arm) bzw. 0,06 (Placebo-Arm) und bei Patienten von 6 bis 11 Jahren bei -0,14 (beide Behandlungsarme). Bei den älteren Patienten ≥12 Jahre lag der mittlere BMI z-Score zwischen -0,33 und -0,59, wobei der BMI z-Score nur bei Patienten im Alter bis 20 Jahre erhoben wurde. Für alle Kinder und Jugendliche (2-20 Jahre) wird das Einhalten einer BMI-Perzentile von ≥50 (entspricht ungefähr einem BMI z-Score von 0) empfohlen (16, 17). Dementsprechend lagen bei den Patienten <12 Jahren normale Werte vor und bei den Patienten >12 Jahren tendenziell Werte, die laut einer Empfehlung von Stallings et al. behandelt werden sollten (17).</p> <p>Die Schweißchlorid-Konzentration war bei Patienten von 1 bis <2 Jahre vergleichbar zu den Patienten von 2 bis 5 Jahre und 6 bis 11 Jahre. In der Altersgruppe ab 12 Jahren liegt keine Messung vor,</p>	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>da zum damaligen Zeitpunkt der Endpunkt nicht standardmäßig erfasst wurde. In einer später durchgeführten einarmigen Studie VX14-809-106 in dieser Altersgruppe für Patienten mit einem FEV_{1%} <40% wurde der Endpunkt erfasst (94).</p> <p>Die Lungenfunktion wurde entsprechend der Durchführbarkeit in den Studien bei Patienten ≥3 bis <12 Jahren anhand des Lung Clearance Index (LCI)_{2,5} und bei Patienten ab 6 Jahren anhand des FEV_{1%} erhoben. In der Altersgruppe von 2 bis 5 Jahren lag die mittlere Lungenfunktion (LCI_{2,5}) bei 8,86 (Lumacaftor/Ivacaftor-Arm) bzw. 8,97 (Placebo-Arm), bei den älteren Patienten von 6 bis 11 Jahren lag die mittlere Lungenfunktion (LCI_{2,5}) bei etwa 10,3. Spezifisch für Kinder im Vorschulalter (von 2 bis 6 Jahren) ist die Obergrenze des Normalbereichs des LCI bei 8,0 Lungenumsätzen (95, 96), d. h. Werte größer als 8,0 zeigen einen pathologischen Wert an. Im Alter zwischen 6 und 16 Jahren liegt der mittlere LCI_{2,5}-Score bei gesunden Kindern bei 6,5 (97). So zeigen beide Altersgruppen bei Baseline eine deutlich eingeschränkte Lungenfunktion. In der Altersgruppe von 6 bis 11 Jahren lag die mittlere Lungenfunktion (FEV_{1%}) bei 88,8% (Lumacaftor/Ivacaftor-Arm) bzw. 90,7% (Placebo-Arm), bei den älteren Patienten ab 12 Jahren lag die mittlere Lungenfunktion (FEV_{1%}) bei etwa 60,5%. Dies zeigt bei den Patienten im Alter >12 Jahren eine deutlich eingeschränkte Lungenfunktion an, da bei <69% von einer</p>	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>moderaten Dysfunktion gesprochen wird (98). Dies verdeutlicht den progredienten Verlauf der Erkrankung sowie die Notwendigkeit eines frühen Therapiebeginns.</p> <p>Die FE-1 als Marker für eine Pankreasinsuffizienz wurde bei den Altersgruppen <12 Jahren erhoben, da bei Älteren vor der Einführung von <i>CFTR</i>-Modulatoren davon ausgegangen wurde, dass meist bereits eine irreversible Pankreasinsuffizienz manifestiert ist. Daher wurde dieser Parameter nicht standardmäßig erfasst. Dieser Parameter zeigte bei allen untersuchten Altersgruppen Werte im Bereich einer schweren Pankreasinsuffizienz (Werte von <50 µg/g).</p> <p>Insgesamt werden die Patientenpopulationen als hinreichend ähnlich eingestuft, um einen Evidenztransfer über die Altersgruppen hinweg durchzuführen.</p> <p>Übersicht zu patientenrelevanten Endpunkten (siehe Anhang 1-D)</p> <p>Eine detaillierte tabellarische Übersicht zu allen vorhanden patientenrelevanten Endpunkten in den für den Evidenztransfer eingeschlossenen Studien ist in Anhang 1-D zu finden. Insgesamt liegen eine Fülle an altersangepassten, patientenrelevanten Endpunkten vor, die der G-BA bereits für die Ableitung des Zusatznutzens für Patienten im Alter ab 2 Jahren berücksichtigt hat.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

	<p>Operationalisierung der Endpunkte für den Evidenztransfer (siehe Anhang 1-E)</p> <p>Eine detaillierte tabellarische Übersicht zur Operationalisierung der patientenrelevanten Endpunkte in den für den Evidenztransfer eingeschlossenen Studien ist im Anhang 1-E zu finden. Dabei werden die Operationalisierungen der unterschiedlichen Studien miteinander verglichen.</p> <p>Darstellung der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten (siehe Anhang 1-F)</p> <p>Eine detaillierte tabellarische Übersicht zu den Ergebnissen zu patienten-relevanten Endpunkten ist im Anhang 1-F zu finden.</p> <p>Lungenfunktion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten von 1 bis <2 Jahren ist eine zuverlässige und reproduzierbare Messung der Lungenfunktion generell schwer zu realisieren. Daher wird die Lungenfunktion für Patienten meist erst ab 3 Jahren entsprechend der Durchführbarkeit anhand des LCl_{2,5} bzw. für Patienten ab 6 Jahren anhand des FEV_{1%} erhoben. Eine optionale, explorative Substudie in der Altersgruppe 1 bis <2 Jahre (Teil der Studie VX16-809-122) lieferte aufgrund des Alters der 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
--	--	---

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten eine unzureichende Anzahl auswertbarer LCI-Tests, sodass Interpretationen und Schlussfolgerungen basierend auf dem LCI im Rahmen der Studie nicht möglich waren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten von 2 bis 5 Jahren zeigt sich hinsichtlich des LCI_{2,5} nach 48-wöchiger Behandlung unter Lumacaftor/Ivacaftor eine Verbesserung um 0,7 Lungenumsätze und mit einem Wert von 8,32 lag dieser nur noch gering oberhalb der Obergrenze des Normalbereichs des LCI von 8,0 Lungenumsätzen für diese Altersgruppe (95, 96). Unter BSC zeigen sich keine relevanten Änderungen. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie war die Studie allerdings nicht für den Nachweis eines Behandlungseffektes im LCI_{2,5} zugunsten Lumacaftor/Ivacaftor gepowert. • Für Patienten von 6 bis 11 Jahren zeigt sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der absoluten Veränderung des LCI_{2,5} (adjustierte mittlere Veränderung: -1,09 Lungenumsätze) sowie des FEV_{1%} (adjustierte mittlere Veränderung: 2,42 Prozentpunkte). • Auch für Patienten ab 12 Jahren zeigen sich statistisch signifikante und deutliche Verbesserungen der absoluten 	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Veränderung des FEV_{1%} (mittlere Veränderung: 2,54 Prozentpunkte).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Ergebnisse der absoluten und der relativen Veränderung werden in den Altersgruppen ab 6 Jahren durch die Responderanalysen und die Betrachtung der relativen Veränderung der Lungenfunktion (FEV_{1%}) gestützt. • Insgesamt ist bei den Patienten, bei denen eine zuverlässig reproduzierbare Messung der Lungenfunktion realisierbar ist, eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion unter Lumacaftor/Ivacaftor zu sehen, die bei den 6-11-Jährigen zur Ableitung eines Zusatznutzens durch den G-BA führte. <p>Wachstumsparameter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren zeigen in der Studie ein physiologisches Wachstum; die Wachstumsparameter der Kleinkinder waren zu Baseline normal und blieben über die gesamte Behandlungsphase erhalten. • Für Patienten von 2 bis 5 Jahren zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung des BMI z-Scores unter Lumacaftor/Ivacaftor (adjustierte mittlere Veränderung: 	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>0,41 Punkte), die zur Ableitung eines Zusatznutzens durch den G-BA führte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten von 6 bis 11 Jahren lagen zu Baseline normale Wachstumsparameter vor, welche über die gesamte Behandlungsphase erhalten blieben. • Ältere Patienten (ab 12 Jahre) zeigten zu Baseline Werte, die tendenziell behandelt werden sollten (17). Für diese Patienten zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung für die absolute Veränderung des BMI (mittlere Veränderung: 0,26 kg/m²) in der Meta-Analyse. Auch für Patienten ≤20 Jahren zeigen sich in der Studie VX12-809-104 darüber hinaus statistisch signifikante Vorteile für den BMI z-Score und den Körpergewicht z-Score. • Insgesamt konnte unter der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor somit eine Stabilisierung bzw. sogar eine Verbesserung der Wachstumsparameter über alle Altersgruppen hinweg erzielt werden. So konnte ein wichtiges Therapieziel der CF erreicht werden. <p>Schweißchlorid-Konzentration</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Kleinkindern von 1 bis <2 Jahren wurde unter Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor eine Abnahme der Schweißchlorid-Konzentration gezeigt (Reduktion um 29,1 mmol/L). Diese 	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Reduktion im Mittel auf 73,1 mmol/L liegt nur noch gering oberhalb des diagnostischen Schwellenwertes von 60 mmol/L für eine pathologische Chlorid-Konzentration, obwohl zu Studienbeginn deutlich pathologische Werte vorlagen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten von 2 bis 5 Jahren (adjustierte mittlere Veränderung -26,29 mmol/L) und von 6 bis 11 Jahren (adjustierte mittlere Veränderung -24,86 mmol/L) zeigt sich jeweils eine statistisch signifikante und klinisch relevante deutliche Reduktion der Schweißchlorid-Konzentration zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor. • In den beiden Studien der älteren Patienten (≥12 Jahre) wurde die Schweißchlorid-Konzentration zu Woche 24 nicht erfasst. Jedoch wird aus einer später durchgeführten einarmigen Studie (VX14-809-106) ersichtlich, dass die Patienten nach einer 24-wöchigen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor eine starke Verminderung der Schweißchlorid-Konzentration in ähnlicher Größenordnung wie in den jüngeren Altersgruppen zeigen (adjustierte mittlere Veränderung -20,2 mmol/L) (94). 	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt zeigt sich unter Lumacaftor/Ivacaftor eine rapide und nachhaltige Senkung der Schweißchlorid-Konzentration über die verschiedenen Altersstufen hinweg. Dies verdeutlicht die vergleichbare Wirkung von Lumacaftor/Ivacaftor und zeigt direkt die verbesserte <i>CFTR</i>-Funktion an. Außerdem ist dies mit verbesserten klinischen Effekten wie z. B. bei der Lungenfunktion und den pulmonalen Exazerbationen assoziiert (26). <p>Gastrointestinale Parameter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinsichtlich der FE-1 wiesen zu Beginn der Studie VX16-809-122 alle Kleinkinder mit valider Messung eine Pankreasinsuffizienz auf (Werte <200 µg/g), ein Großteil davon sogar eine schwere Pankreasinsuffizienz (Werte <50 µg/g). Nach 24-wöchiger Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Pankreasfunktion (Verbesserung im Mittel um 73,1 µg/g). Bei 5 Patienten (17,2%) wurden zu Woche 24 Werte ≥200 mg/kg und damit eine Pankreassuffizienz beobachtet. • Es zeigt sich eine deutliche Reduktion des Gewebestress des Pankreas durch Lumacaftor/Ivacaftor in Form einer 	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abnahme der IRT-Messwerte bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren (Reduktion um 295,5 µg/L).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zudem ist bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren eine Senkung der Lipase im Serum (Reduktion um 26,77 U/L) und eine Stabilisierung der pankreatischen Amylase im Serum (Reduktion um 2,1 U/L) unter der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor zu beobachten, was auf eine Reduktion der Entzündung des Pankreas hindeutet. • Unter der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor konnte eine Verbesserung des fäkalen Calprotectin gezeigt werden, dies impliziert eine Verbesserung der Darmentzündung. Für die Kleinkinder im Alter ab 1 bis <2 Jahren zeigte sich eine mittlere Verringerung um 106,63 mg/kg, wobei die Patienten im Mittel mit Werten weit über dem oberen Normwert (von 50 mg/kg) starteten. • Die Daten der (Klein-)Kinder von 2 bis 5 Jahren unter Lumacaftor/Ivacaftor bestätigen die Daten der Kleinkinder, während in den älteren Kindern (6-11 Jahre) die Pankreasfunktion bereits irreversibel geschädigt ist und auch eine kausale Therapie, die in jungen Jahren verloren gegangene Funktion, nicht wieder herstellen kann. So zeigen 	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die 2-5-Jährigen im Durchschnitt zu Studienende unter Lumacaftor/Ivacaftor eine Erhöhung der FE-1-Werte und damit eine deutliche Verbesserung der Pankreasfunktion. Zudem nahmen die IRT-Messwerte ab, was die Reduktion des Gewebestress des Pankreas anzeigt, während bei den 6-11-Jährigen nur noch eine geringe Erhöhung der FE-1 und eine schwache Reduktion des IRT messbar ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Üblicherweise kehrt aufgrund des progressiven Charakters der CF bereits verloren gegangene Pankreasfunktion nicht wieder. Somit sprechen die Ergebnisse für eine offenbare Reversibilität eines bereits eingetretenen Pankreasfunktionsverlusts durch diesen im Krankheitsverlauf frühzeitigen Einsatz einer kausalen Therapie, was hinsichtlich der Langzeitperspektive für die Patienten ein entscheidendes Ergebnis ist. Bei Kleinkindern im Alter von 2 bis 5 Jahren hatten ärztliche Fachvertreter diese Verbesserungen der Pankreasfunktion als einen Durchbruch in der Therapie gewertet (11). Diese Ergebnisse für die Altersgruppe 1 bis 11 Jahre unterstreichen deutlich die Notwendigkeit der frühen Therapie um langfristige Schädigungen der betroffenen Organe zu verhindern (siehe Bedeutung eines frühen Therapiebeginns •). 	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten ab 12 Jahren wurde vor der Einführung von <i>CFTR</i>-Modulatoren davon ausgegangen, dass meist bereits eine irreversible Pankreasinsuffizienz manifestiert ist. Daher wurde dieser Parameter nicht standardmäßig zur Zeit der Studienplanung erfasst. <p>Pulmonale Exazerbationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine pulmonale Exazerbation trat bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahre bei 19,6% der Patienten auf, aufgrund von CF-Ereignissen wurden 6,5% der Patienten während der Behandlungsphase hospitalisiert. • Es zeigen sich vergleichbare annualisierten Ereignisraten für pulmonale Exazerbationen unter der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten von 1 bis <2 Jahren (0,6 pulmonale Exazerbationen pro Patientenjahr und 0,2 Hospitalisierungen aufgrund von CF-Ereignissen pro Patientenjahr) und Patienten von 2 bis 5 Jahren (0,75 pulmonale Exazerbationen pro Patientenjahr und 0,14 Hospitalisierungen aufgrund von pulmonalen Exazerbationen pro Patientenjahr) (99). 	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Für Patienten von 6 bis 11 Jahren war die Häufigkeit des Auftretens pulmonaler Exazerbationen (19,4%) sowie durch pulmonale Exazerbationen bedingte Hospitalisierungen (7,8%) ebenso vergleichbar mit der Population im Alter ab 1 bis <2 Jahren. • Entsprechend des Kontinuums des progressiven Krankheitsverlaufs zeigen sich bei Patienten ab 12 Jahren höhere Anteile an Patienten mit pulmonalen Exazerbationen (30,2% bzw. 28,9% in Studie 103 bzw. 104) sowie durch pulmonale Exazerbationen bedingte Hospitalisierungen (9,3% bzw. 10,7%) als bei Kleinkindern. • Für die Patienten ab 12 Jahren zeigt sich eine deutliche und bisher nicht erreichte Reduktion des Risikos für pulmonale Exazerbationen (Relatives Risiko [RR]: 0,68), Hospitalisierungen aufgrund pulmonaler Exazerbationen (RR: 0,43) sowie i. v. Antibiotika behandelungspflichtige pulmonale Exazerbationen (RR: 0,47). Auch in der Analyse der Zeit bis zu dem jeweiligen Ereignis konnte unter Lumacaftor/Ivacaftor ein deutlicher Vorteil gegenüber BSC gezeigt werden. • Insgesamt ist das Auftreten pulmonaler Exazerbationen unter Lumacaftor/Ivacaftor bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis 	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><2 Jahren vergleichbar bzw. geringer als bei älteren Patienten. Das Auftreten von Exazerbationen bereits in einem frühen Alter unterstreicht jedoch die Notwendigkeit einer frühen Therapieinitiierung (siehe Bedeutung eines frühen Therapiebeginns</p> <ul style="list-style-type: none">•). Bei den Patienten ab 12 Jahren leitete der G-BA aufgrund der starken Verringerung an pulmonalen Exazerbationen und somit deutlichen Linderung der Erkrankung einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. <p>Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none">• Numerische Vorteile für die Domäne „Atmungssystem“ des Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R) zeigen sich sowohl bei Patienten von 6-11 Jahren als auch bei Patienten ab 12 Jahren unter der Therapie mit Ivacaftor/Lumacaftor. Dies unterstreicht aus der Patientensicht die deutliche und klinisch relevante Verbesserung der Lungenfunktion, die in diesen Altersklassen gezeigt werden konnte.	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> Hinsichtlich der Domäne „gastrointestinale Symptome“ des CFQ-R (Patienten-Version) zeigt sich zudem ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten von 6 bis 11 Jahren. Gastrointestinale Symptome sind gerade für jüngere Patienten relevant, daher ist von einem klinisch relevanten Effekt auszugehen. Die Entwicklung eines spezifischen Fragebogens zu gastrointestinalen Symptomen bei CF-Patienten (CF-AbdScore) verdeutlicht die Relevanz dieser Symptomatik in der vorliegenden Indikation (100). Auch in weiteren Domänen des CFQ-R wie der „Therapiebelastung“ (Eltern/Betreuer-Version), der „Rollenfunktion“ (Patienten-Version) sowie der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version (EQ-5D-5L) zeigen sich bei Patienten ab 12 Jahren statistisch signifikante Vorteile, die mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes einher gehen. <p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> In keiner der für den Evidenztransfer herangezogenen relevanten Studien traten Todesfälle auf. 	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sicherheit/Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Bezug auf die Häufigkeiten und das Muster der unerwünschten Ereignisse (UE) zeigen sich keine auffälligen Abweichungen bei den Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren im Vergleich zu den älteren Patienten. Die Rate an UE von besonderem Interesse (erhöhte Transaminasewerte, respiratorische Symptome und Ereignisse) ist sehr niedrig bei einer Behandlungsdauer von einem halben Jahr unter weitgehenden Alltagsbedingungen. • Hinsichtlich der schwerwiegenden UE konnte bei Patienten ab 12 Jahren eine statistisch signifikante Verringerung des Anteils an Patienten mit Ereignis (RR 0,61) unter Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu BSC beobachtet werden. • Insgesamt bestätigt sich das gute Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil über alle Altersklassen hinweg. <p>Fazit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die dem Evidenztransfer zugrunde liegenden Studien wurden bereits in den Nutzenbewertungsverfahren (50-52, 	<p>In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von LUMA/IVA von älteren Patientinnen und Patienten auf Kinder im Alter von 1 bis <2 Jahren mit zystischer</p>

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>55) transparent dargestellt und umfangreich aufgearbeitet und im Rahmen dieser Stellungnahme erneut zusammenfassend dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Ergebnisse der unterschiedlichen Altersklassen zeigen gleichgerichtete klinisch relevante Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Lumacaftor/Ivacaftor. • Die in den betrachteten Studien aufgetretenen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekte zeigen über alle Altersklassen hinweg ausschließlich Vorteile einer Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber einer Therapie mit BSC. • Eine Übertragung der Ergebnisse der Studie VX16-809-121 bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, der Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren sowie der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Patienten ab 12 Jahren auf die hier vorliegende Altersgruppe der 1 bis <2-Jährigen im Sinne eines Evidenztransfers ist daher möglich und angezeigt. <p>Vorgeschlagene Änderung: Vertex bittet den G-BA, die umfangreich vorgelegte und erneut aufgearbeitete Evidenz für den Evidenztransfer zu berücksichtigen. Unter Berücksichtigung der Evidenz aller Altersgruppen ergibt sich</p>	<p>Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe, angenommen wird.</p> <p>Zusammengenommen ergibt sich für LUMA/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, auf Grundlage der Ergebnisse der Studie VX16-809-122 sowie der Ergebnisse der Studien mit älteren Personen mit gleicher Mutation (2 bis 5 Jahre: Studie VX16-809-121, 6 bis <12 Jahre: Studie VX14-809-109, ab 12 Jahren: VX12-809-103 und VX12-809-104), ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population, lässt sich ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.</p>

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aus Sicht von Vertex für die vorliegende Patientenpopulation ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	
S. I.12, Z. 4ff	Anmerkung: Fehlende Eignung der Überlebenszeit-Modellierung für die vorliegende Nutzenbewertung Laut IQWiG ist die von Vertex dargestellte Überlebenszeit-Modellierung mit großen Unsicherheiten behaftet und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Dabei verweist das	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>IQWiG auf die in der Nutzenbewertung A21-122 bei 2- bis 5-Jährigen (101) beschriebenen Argumente. Dort vertritt das IQWiG die Auffassung, dass die in dem Regressionsmodell geschätzten Koeffizienten für die relevanten Faktoren des Modells nicht dem aktuellen Versorgungskontext entsprechen könnten. Weiterhin hat das IQWiG kritisiert, dass es unklar sei, ob die Übertragbarkeit der Annahmen zu den Behandlungseffekten auf die Lebenszeit der Patienten möglich sei.</p> <p>Gegenwärtig ist noch keine längerfristige Aussage aus tatsächlichen Behandlungsdaten mit Lumacaftor/Ivacaftor möglich und eine Unsicherheit, ob die Ergebnisse einer Überlebenszeit-Modellierung auf den Versorgungsalltag übertragbar sind, besteht natürlicherweise. Die Überlebenszeit-Modellierung wurde in den letzten Jahren mehrfach aktualisiert und neben Lumacaftor/Ivacaftor analog für Ivacaftor und Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) angewendet. Das Überlebenszeit-Modell wurde anhand von Daten mit einer Behandlungsdauer von immerhin fünf Jahren aus dem Versorgungsalltag (aus einer Langzeit-Sicherheitsstudie) für Ivacaftor überprüft. Die Vorhersage zur Überlebenszeit erwies sich als sehr gut übereinstimmend mit den Daten aus dem Versorgungsalltag (102). Auch die zweifache Überprüfung des Regressionsmodells hat gezeigt, dass sowohl die Faktoren im Modell (die für die relevanten Behandlungseffekte stehen) als auch die geschätzten dazugehörigen Regressionskoeffizienten über längere chronologische Zeiträume stabil bleiben (103, 104). Diese</p>	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aussagen sowie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen (103, 104) begrenzen somit die verbleibenden Unsicherheiten bezüglich der Ergebnisse dieser vorgelegten Überlebenszeit-Modellierung. Die Modellierung kann dementsprechend als robust angesehen werden und wird von Vertex als geeignete Extrapolation zur Beurteilung der Mortalität in der vorliegenden Nutzenbewertung eingestuft. Die Überlebenszeit-Modellierungen zeigen für Patienten bei einem Therapiestart von Lumacaftor/Ivacaftor mit 12 Jahren einen Zugewinn von 7-18 Lebensjahren im Vergleich zu BSC je nach verwendeter Datengrundlage und den Annahmen für das Modell (105, 106). Eine aktuelle Modifikation des Modells von Rubin et al. (2019) für die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Patienten mit einem Beginn ihrer Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung ab dem 2. Lebensjahr ergibt im Vergleich zu BSC sogar einen geschätzten Zugewinn von ca. 30,0 Lebensjahren (107). Die Modellierung verdeutlicht, dass je früher im Leben eines CF-Patienten eine Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor begonnen wird, desto größer der resultierende Zugewinn an Lebenszeit ist und veranschaulicht somit nochmals eindrucksvoll die Bedeutung eines möglichst frühen Behandlungsbeginns (siehe Bedeutung eines frühen Therapiebeginns).</p>	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Vertex bittet den G-BA, die vorgelegte Evidenz in Form einer Überlebenszeitmodellierung bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.</p>	
S. II.9, Z. 29	<p>Anmerkung: Nichteinbezug des Preismoratoriums bei den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass Vertex den in der Lauer-Taxe ausgewiesenen Preismoratoriums-Rabatt für Lumacaftor/Ivacaftor in der Dosierung 75 mg/94 mg Granulat (erstmalig gelistet am 01.08.2023) nicht berücksichtigt.</p> <p>Vertex möchte darauf hinweisen, dass die Angaben für die genannte Dosierung in der Lauer-Taxe nicht korrekt sind und seit dem 01.11.2023 korrigiert in der Lauer-Taxe zu finden sind.</p>	Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2024).
S. I.6, Z. 1ff S. I.11, Z. 1ff	<p>Anmerkung: Fehlende vergleichende Aufarbeitung der Evidenz zur zVT im Anwendungsgebiet der 1- bis <2-Jährigen</p> <p>Das IQWiG merkt im Zusammenhang mit der Übertragbarkeit des Zusatznutzens an, dass eine vergleichende Aufarbeitung der Evidenz zur zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet (inklusive Informationsbeschaffung) fehlt. Um der Anmerkung des IQWiG Folge zu leisten, wurde eine systematische Recherche nach Studien mit der zVT BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Bibliografische Literaturrecherche</i> Eine systematische Literaturrecherche zur Suche nach Studien mit der zVT BSC im entsprechenden Indikationsgebiet erfolgte am 26.10.2023 in den folgenden Datenbanken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE • EMBASE • Cochrane Central Register of Controlled Trials • Cochrane Database of Systematic Reviews • Database of Abstracts of Reviews of Effects • Health Technology Assessment • NHS Economic Evaluation Database <p>Es wurde in jeder Datenbank unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Anhang 2A) einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie gesucht. Dabei wurde entsprechend der Altersgruppe auf vorgeschlagene Filter für diese Altersgruppe in der OVID Datenbank zurückgegriffen (Ovid Database Guide). Die detaillierten Suchstrategien pro Datenbank sind im Anhang 2B hinterlegt. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 2B aufgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche erzielte insgesamt 171 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=17) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 154 Publikationen unter</p>	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Berücksichtigung der Einschlusskriterien (im Anhang 2A) gesichtet. Eine Publikation wurde im Volltext gesichtet. Es konnte keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Publikation identifiziert werden.	

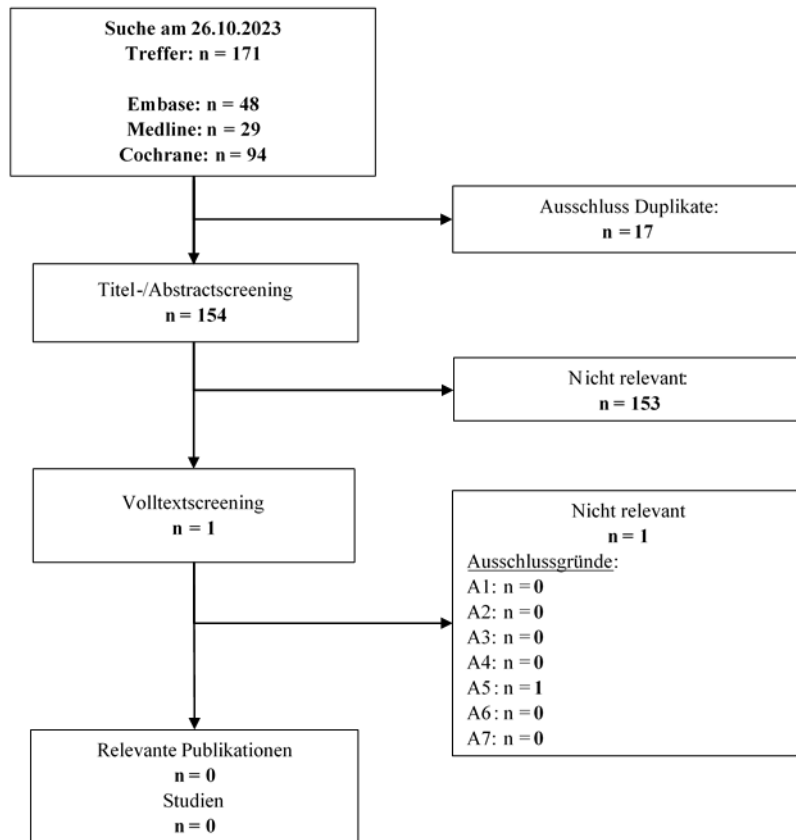


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Suche in Studienregistern</i> Eine Recherche in den Studienregistern zur Suche nach Studien mit der zVT BSC im entsprechenden Indikationsgebiet wurde am 26.10.2023 in den folgenden Studienregistern durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ClinicalTrials.gov • EU Clinical Trials Register (EU-CTR) • International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) <p>Search Portal der Weltgesundheitsorganisation (WHO).</p> <p>Die jeweiligen Suchstrategien sind im Anhang 2C hinterlegt, die Liste der ausgeschlossenen Registereinträge (mit Ausschlussgrund) befindet sich im Anhang 2E. Es konnte keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert werden.</p> <p><u><i>Fazit zur bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern:</i></u> Die bibliografische Literaturrecherche und die Suche in Studienregistern bestätigen die Annahme von Vertex, dass es im vorliegenden Anwendungsgebiet keine Studien mit der zVT BSC gibt. Der detaillierte Vergleich der Altersgruppen im Dossier sowie in der Stellungnahme lässt annehmen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet unter BSC keine mit einer Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor vergleichbaren Effekte beispielsweise hinsichtlich des BMI z-Score, der Reduktion der Schweißchlorid-</p>	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Konzentration und der Verbesserung der gastrointestinalen Parameter zu erwarten sind.</p> <p>Die Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor führt zu einer Stabilisierung bzw. Verbesserung der Wachstumsparameter, wie am Beispiel des BMI z-Score gezeigt wurde und zu einer nachhaltigen Senkung der Schweißchlorid-Konzentration über alle Altersgruppen hinweg. Weiterhin ist unter der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren eine Verbesserung der Pankreasfunktion, eine Reduktion des Gewebestress bzw. der Entzündung des Pankreas und eine Verbesserung der Darmentzündung zu beobachten. Diese Ergebnisse werden durch die Ergebnisse der Kinder von 2 bis 5 Jahren bestätigt.</p> <p>Die bereits erwähnte Überlebenszeit-Modellierung schätzt für Patienten, die ab dem 2. Lebensjahr eine Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor beginnen (bei lebenslanger Behandlung und angenommener Therapiepersistenz von 100%) einen Zugewinn von ca. 30,0 Lebensjahren im Vergleich zu BSC (107). Die Realisierung einer so großen Lebenszeitverlängerung weist in die Richtung eines dramatischen Behandlungseffekts. Es ist daher anzunehmen, dass ein noch früherer Therapiebeginn zu einer weiteren Erhöhung der Lebenserwartung führt und daher ein möglichst früher Therapiebeginn von großer Bedeutung ist.</p>	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Vertex bittet den G-BA, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern erhaltene Evidenz zu berücksichtigen. Es wurde keine Studie mit der zVT BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet gefunden, sodass eine vergleichende Aufarbeitung der Evidenz zur zVT nicht möglich ist. Es ist jedoch nicht anzunehmen, dass die unter einer kausal wirkenden Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor gezeigten positiven Effekte auch mit der lediglich symptomatisch wirkenden zVT BSC beobachtet werden können.</p> <p>Nach Auffassung von Vertex ist daher der Evidenztransfer von den älteren Patienten ab 2 Jahren auf die jüngere Patientenpopulation der Kleinkinder ab 1 bis <2 Jahren anzuerkennen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6626/2020-06-04_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-500_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12 - < 24 Monate). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6373/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8361/2022-03-18_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-733_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5938/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor. 2013. Verfügbar unter:

https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2187/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet). 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3114/2015-02-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_2014-09-01-D-133_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6360/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
10. Mayer-Hamblett N, Zemanick ET, Odem-Davis K, VanDevanter D, Warden M, Rowe SM, et al. Characterizing CFTR modulated sweat chloride response across the cf population: Initial results from the CHEC-SC study. J Cyst Fibros. 2023;22(1):79-88.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (D-432). Stenographisches Wortprotokoll. 24. Juni 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-444/2019-06-24_Wortprotokoll_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate, Gating-Mutationen). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7543/2021-05-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-605_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
13. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. 2009. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
14. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. Thorax. 2001;56(10):746-50.

15. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Beratung nach §8 AM-NutzenV: BfArM-Stellungnahme. 2012.
16. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.
17. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. J Am Diet Assoc. 2008;108(5):832-9.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 107. Boceprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A11-17. 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a11-17_boceprevir_nutzenbewertung_gemaess_35a_sgb_v.pdf?rev=117386. [Zugriff am: 18.10.2023]
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 988. Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A20-64. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3862/2020-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Sofosbuvir-D-562.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 987. Ledipasvir/Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A20-63. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3880/2020-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ledipasvir-Sofosbuvir_D-563.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7237/2021-01-21_AM-RL-XII_Sofosbuvir_D-562_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7235/2021-01-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_D-563_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]

23. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie.2020.
24. Muhlebach MS, Clancy JP, Heltshe SL, Ziady A, Kelley T, Accurso F, et al. Biomarkers for cystic fibrosis drug development. J Cyst Fibros. 2016;15(6):714-23.
25. McKone EF, Velentgas P, Swenson AJ, Goss CH. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. J Cyst Fibros. 2015;14(5):580-6.
26. Mayer-Hamblett N, Fajac I, Konstan M, Zemanick E, Mall M, McKone EF, et al. P694: Greater Reductions in Sweat Chloride With CFTR Modulator Use Are Associated With Improved Clinical Outcomes: Presented at the 36th Annual North American Cystic Fibrosis Conference of the Cystic Fibrosis Foundation, Philadelphia, US, 3-5 November 2022.
27. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0086. 17. September 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0086-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
28. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/003954/X/0034/G. 15. November 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/orkambi-h-c-3954-x-0034-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6358/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-476_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6368/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6365/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7152/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-552_TrG.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
33. Borowitz D, Baker SS, Duffy L, Baker RD, Fitzpatrick L, Gyamfi J, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2004;145(3):322-6.
 34. Domínguez-Muñoz JE, P DH, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci*. 2017;62(5):1119-30.
 35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Juni 2015 - veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 18.08.2016 B1 - zuletzt geändert am 12. Mai 2023 - veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 12.07.2023 B2 -in Kraft getreten am 13. Juli 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3190/Kinder-RL_2023-05-12_iK-2023-07-13.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
 36. Huber W, Schmid RM. Akute Pankreatitis: Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt*. Jg. 104. Heft 25. A 1832-42. 22. Juni 2007.
 37. Rumman N, Sultan M, El-Chammas K, Goh V, Salzman N, Quintero D, et al. Calprotectin in cystic fibrosis. *BMC Pediatr*. 2014;14:133.
 38. Talebi S, Day AS, Khadem Rezaiyan M, Ranjbar G, Zarei M, Safarian M, et al. Fecal Calprotectin and Phenotype Severity in Patients with Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2022;25(1):1-12.
 39. Lazzarotto ES, Vasco JFM, Führ F, Riedi CA, Filho NAR. Systematic review on fecal calprotectin in cystic fibrosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2022.
 40. Werlin SL, Benuri-Silbiger I, Kerem E, Adler SN, Goldin E, Zimmerman J, et al. Evidence of intestinal inflammation in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;51(3):304-8.
 41. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):205-16.
 42. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62(4):360-7.
 43. Zemanick ET, Harris JK, Wagner BD, Robertson CE, Sagel SD, Stevens MJ, et al. Inflammation and airway microbiota during cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *PLoS One*. 2013;8(4):e62917.
 44. Zemanick ET, Wagner BD, Harris JK, Wagener JS, Accurso FJ, Sagel SD. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis with negative bacterial cultures. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(6):569-77.

45. Bresnick K, Arteaga-Solis E, Millar SJ, Laird G, LeCamus C. Burden of cystic fibrosis in children <12 years of age prior to the introduction of CFTR modulator therapies. *BMJ Open Respir Res.* 2021;8(1).
46. Byrnes CA, Vidmar S, Cheney JL, Carlin JB, Armstrong DS, Cooper PJ, et al. Prospective evaluation of respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of age. *Thorax.* 2013;68(7):643-51.
47. Stenbit AE, Flume PA. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17(6):442-7.
48. European Medicines Agency (EMA). EPAR Orkambi® Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 31.10.2023]
49. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 75 mg Filmtabletten - Kalydeco® 150 mg Filmtabletten. Stand der Information: Januar 2022.
50. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1265/2015-12-10_Modul4A_Lumacaftor_Ivacaftor.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
51. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2283/2018-01-30_Modul4A_Lumacaftor-Ivacaftor.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
52. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5148/2021_09_27_Modul4A_Lumacaftor_Ivacaftor.pdf. [Zugriff am: 18.10.2023]
53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). 5. April 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4913/2018-04-05_AM-RL-XII_Sofosbuvir-nAWG_D-312_TrG.pdf. [Zugriff am: 13.10.2023]
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 582. Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A17-55. 2018.

Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2155/2017-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Sofosbuvir-D-312.pdf. [Zugriff am: 13.10.2023]

55. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) - Modul 4 A - Behandlung der zystischen Fibrose bei Kleinkindern im Alter ab 1 bis <2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 7. Juli 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6828/2023_07_07_Modul4A_Lumacaftor_Ivacaftor.pdf. [Zugriff am: 17.10.2023]
56. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ*. 2007;335(7632):1255-9.
57. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-904.
58. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003;361(9370):1671-6.
59. Johansen HK, Nir M, Hoiby N, Koch C, Schwartz M. Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for delta F508 mutation. *Lancet*. 1991;337(8742):631-4.
60. Kerem E, Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1996;22(6):387-95.
61. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;326(18):1187-91.
62. Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod KA, Saunders C, Greening AP, Porteous DJ, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2008;63(2):135-40.
63. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):148-57.
64. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros*. 2016;15(2):147-57.
65. Comer DM, Ennis M, McDowell C, Beattie D, Rendall J, Hall V, et al. Clinical phenotype of cystic fibrosis patients with the G551D mutation. *Qjm*. 2009;102(11):793-8.
66. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2021. 2022.
67. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr*. 2000;137(3):374-80.
68. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves

- long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics*. 2001;107(1):1-13.
69. Lai HJ, Shoff SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(1):161-6.
 70. Marcus MS, Sondel SA, Farrell PM, Laxova A, Carey PM, Langhough R, et al. Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention. *Am J Clin Nutr*. 1991;54(3):578-85.
 71. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology*. 1999;30(5):1151-8.
 72. Stephenson KG, Lingle AJ, Baumberger KA, Dellon EP, Esther CR, Jr., Meier EM, et al. Changes in fecal elastase-1 following initiation of CFTR modulator therapy in pediatric patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2023.
 73. Mott LS, Park J, Murray CP, Gangell CL, de Klerk NH, Robinson PJ, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax*. 2012;67(6):509-16.
 74. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1663-72.
 75. Wielputz MO, Puderbach M, Kopp-Schneider A, Stahl M, Fritzsching E, Sommerburg O, et al. Magnetic resonance imaging detects changes in structure and perfusion, and response to therapy in early cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(8):956-65.
 76. Rayment JH, Asfour F, Rosenfeld M, Higgins M, Liu L, Mascia 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.
 77. Leutz-Schmidt P, Eichinger M, Sommerburg O, Stahl M, Triphan SMF, Gehlen S, et al. [Magnetic resonance imaging of the lungs in cystic fibrosis]. *Radiologe*. 2020;60(9):813-22. Magnetresonanztomographie der Lunge bei Mukoviszidose.
 78. Wielputz MO, von Stackelberg O, Stahl M, Jobst BJ, Eichinger M, Puderbach MU, et al. Multicentre standardisation of chest MRI as radiation-free outcome measure of lung disease in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018;17(4):518-27.
 79. Ranganathan SC, Hall GL, Sly PD, Stick SM, Douglas TA. Early Lung Disease in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. What Have We Learned and What Should We Do about It? *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(12):1567-75.
 80. Thursfield R, Bush A, Alton E, Davies J. S82 Airway Inflammation is Present by 4 Months in CF Infants Diagnosed on Newborn Screening. *Thorax*. 2012;67(Suppl 2):A40-A1.
 81. Ratjen F, Tullis E. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR (Hrsg.). *Clinical Respiratory Medicine (Third Edition)*. Philadelphia: Mosby; 2008. S. 593-604.
 82. Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2012;40(1):61-6.

83. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel PR, Dhainaut JF, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(2):158-64.
84. Newton TJ. Respiratory care of the hospitalized patient with cystic fibrosis. *Respir Care*. 2009;54(6):769-75; discussion 75-6.
85. Cogen J, Emerson J, Sanders DB, Ren C, Schechter MS, Gibson RL, et al. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(8):763-70.
86. Merlo C, McGarry LJ, Thorat T, Nguyen C, DerSarkissian M, Muthukumar A, et al. WS17.03 Initiating ivacaftor (IVA) at younger vs older ages improves pulmonary outcomes in people with cystic fibrosis (pwCF): a long-term real-world study. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2022;21:S33-S4.
87. Merlo C, McGarry LJ, Thorat T, Nguyen C, DerSarkissian M, Muthukumar A, et al. Oral presentation: Initiating Ivacaftor (IVA) at Younger vs Older Ages Improves Pulmonary Outcomes in People With Cystic Fibrosis (pwCF): A Long-Term Real-World Study. Presented at the 45th European Cystic Fibrosis Conference (ECFS), 8-11 June 2022, Rotterdam, the Netherlands 2022.
88. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S37-41.
89. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S57-63.
90. Martin B, Schechter MS, Jaffe A, Cooper P, Bell SC, Ranganathan S. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. *Pediatrics*. 2012;129(2):e348-55.
91. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A, Steering Committee of the U. K. Cystic Fibrosis Database. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S42-6.
92. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagorne M, David V, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol*. 2003;35(5):342-9.
93. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose, 1 bis < 2 Jahre, F508del-Mutation, homozygot). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1651. 5. Oktober 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6829/2023-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Lumacaftor-Ivacaftor_D-947.pdf. [Zugriff am: 19.10.2023]

94. Taylor-Cousar JL, Jain M, Barto TL, Haddad T, Atkinson J, Tian S, et al. Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):228-35.
95. Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Webster H, Davis M, Johnson RC, et al. Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(9):1216-25.
96. Hardaker KM, Panda H, Hulme K, Wong A, Coward E, Cooper P, et al. Abnormal preschool Lung Clearance Index (LCI) reflects clinical status and predicts lower spirometry later in childhood in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18(5):721-7.
97. Aurora P, Gustafsson P, Bush A, Lindblad A, Oliver C, Wallis CE, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59(12):1068-73.
98. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004;125(1 Suppl):1s-39s.
99. Stahl M, Roehmel J, Eichinger M, Doellinger F, Naehrlich L, Kopp MV, 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.
100. Jaudszus A, Zeman E, Jans T, Pfeifer E, Tabori H, Arnold C, et al. Validity and Reliability of a Novel Multimodal Questionnaire for the Assessment of Abdominal Symptoms in People with Cystic Fibrosis (CFAbd-Score). *Patient*. 2019;12(4):419-28.
101. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1267. Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose, 2 bis 5 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung. 23. Dezember 2021. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a21-122_lumacaftor-ivacaftor_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf. [Zugriff am: 19.10.2023]
102. McGarry L, Lopez A, Chandler C, Pelligra C, Alkhateeb Z, Rubin J, Liou T. Validation of modeled 5-year survival outcomes among patients with cystic fibrosis treated with the CF transmembrane conductance regulator modulator ivacaftor using US CF Foundation Patient Registry data. *International Society of Pharmacoeconomic and Outcomes Research (ISPOR)*; May, 16-20, 2020; Orlando, Florida 2020.
103. Liou TG, Adler FR. WS18.4 Five-year survivorship in cystic fibrosis: Outcomes improve but the disease remains the same. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2015;14:S33.
104. Liou TG, Kartsonaki C, Keogh RH, Adler FR. Evaluation of a five-year predicted survival model for cystic fibrosis in later time periods. *Sci Rep*. 2020;10(1):6602.
105. Rubin JL, O'Callaghan L, Pelligra C, Konstan MW, Ward A, Ishak JK, et al. Modeling long-term health outcomes of patients with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR treated with lumacaftor/ivacaftor. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466618820186.
106. Lopez A, Daly C, Vega-Hernandez G, MacGregor G, Rubin JL. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J Cyst Fibros*. 2023.

107. IQVIA. Analysis of predicted survival in CF patients homozygous for the F508del mutation treated with Orkambi® for Germany, Version 2.0. 2021.
108. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation 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. 2. August 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7349/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_ZD.pdf. [Zugriff am: 30.10.2023]
109. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report - Protocol VX12 809 103. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. 2014.
110. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report - Protocol VX12 809 104. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. 2014.
111. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report - Protocol VX14-809-109. A Phase 3, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lumacaftor in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 6 Through 11 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. 2017.
112. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report - Protocol VX16-809-121. An Exploratory Phase 2, 2-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study With a Long-term, Open-label Period to Explore the Impact of Lumacaftor/Ivacaftor on Disease Progression in Subjects Aged 2 Through 5 Years With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. 2021.
113. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report - Protocol VX16-809-122. A Phase 3, 2-part, Open-label Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Lumacaftor/Ivacaftor in Subjects 1 to Less Than 2 Years of Age With Cystic Fibrosis, Homozygous for F508del. 2022.
114. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J. 2005;26(2):319-38.
115. Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG, Jr. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. Pediatr Pulmonol. 1993;15(2):75-88.
116. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159(1):179-87.

5.2 Stellungnahme: BIO Deutschland e. V.

Datum	3.11.2023
Stellungnahme zu	Lumacaftor/Ivacaftor / Orkambi® (1-<2 Jahre) Vorgangsnummer D-947
Stellungnahme von	BIO Deutschland e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zystische Fibrose (CF; Mukoviszidose) ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen der kaukasischen Bevölkerung, mit ca. 6.000 Betroffenen in Deutschland und damit als seltene Erkrankung anerkannt (Merk, Schubert-Zsilavec 2013; Nährlich et al. 2022).</p> <p>Zugrunde liegt der Erkrankung ein genetischer Defekt im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Bei CF ist das CFTR-Protein entweder nicht oder in zu geringer Dichte auf der epithelialen Zelloberfläche vorhanden und/oder in der Funktion eingeschränkt, wodurch es zu einer Beeinträchtigung der CFTR-Aktivität kommt. Das CFTR-Protein selbst ist ein Ionenkanal in der apikalen Oberfläche aller Epithelzellen, der an der Regulation des Wasser- und Salz-Austauschs beteiligt ist. Folge ist ein fehlerhafter Transport von Chlorid durch die Zellmembran, was zu einer Dehydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms in wichtigen Organen führt (O'Sullivan, Freedman 2009; Boucher 2007; Sheppard et al. 1993). Die CFTR-Aktivität kann durch den patientenrelevanten Endpunkt der Schweißchlorid-Konzentration gemessen werden (Sheppard, Nicholson 2002).</p> <p>Die F508del Mutation ist die mit Abstand häufigste Mutation (Nährlich et al. 2022). Eine typische Manifestation findet sich in der Entzündung und häufigen Infektion der Lunge, welche über die Jahre zur erheblichen Einschränkung des Lungenvolumens und der Lungenfunktion führt (Nährlich et al. 2022). Bereits im Kindesalter liegen strukturelle Veränderungen der Lunge vor, welche sich im</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitsverlauf manifestieren (Rayment et al. 2022). Die Progression der multisystemischen Erkrankung ist im Detail erforscht. Beim Vorliegen der F508del Mutation wird eine besonders schnelle Progression beobachtet, die frühzeitig zum Tod führt (Dörk, Stuhmann 2000).</p> <p>Orkambi als Festkombination der Wirkstoffe Lumacaftor (VX-809) und Ivacaftor (VX-770) zur Behandlung der zystischen Fibrose bei CF-Patienten ab einem Jahr mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen ermöglicht einen gezielten und kausalen Einsatz im Sinne einer Personalisierten Medizin statt symptomatischer Therapie.</p> <p>Gerade die Kombination aus Lumacaftor, welches die CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöht, und Ivacaftor, welches die Funktionsfähigkeit der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteinkanäle verbessert, ist abgestimmt auf Patienten, die durch einen CFTR-Defekt aufgrund der F508del-Mutation daran leiden, dass die CFTR-Proteine in zu geringer Menge exprimiert werden. Das Zusammenwirken von Lumacaftor (als CFTR-Korrektor) und Ivacaftor (als CFTR-Potentiator) führt zu einer erhöhten Menge und Funktion von F508del-CTFR an der Zelloberfläche der betroffenen Patienten, was einen erhöhten Chloridionentransport zur Folge hat.</p> <p>Es handelt sich bei dem vorliegenden Verfahren um die Nutzenbewertung für die Zulassungserweiterung für jüngere Patienten im Alter ab 1 bis <2 Jahren.</p> <p><u>Patientenrelevanz der Endpunkte Schweißchlorid und z-Score des BMI</u></p> <p>Dem Biomarker Schweißchlorid ist eine hohe Bedeutung zuzuweisen, da er anhand der Verbesserung der CFTR-Aktivität die kausale Wirkung der CFTR-Modulatoren, im vorliegenden Fall von Lumacaftor/Ivacaftor,</p>	<p><i>Schweißchloridkonzentration</i></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anzeigt und dadurch bereits in jungen Patienten mit CF der klinische Nutzen demonstriert werden kann (EPAR 2018). Jüngst konnte eine epidemiologische Studie zeigen, dass eine größere Reduktion in der Schweißchlorid-Konzentration durch CFTR-Modulatoren mit höherer CFTR-Funktion sowie einem besseren klinischen Outcome assoziiert war (Mayer Hamblett et al. 2023). Daher ergibt sich unmittelbar die Patientenrelevanz des Endpunkts Schweißchlorids.</p> <p>Der BMI ist ein etablierter Parameter, der den Ernährungszustand abbildet. Dieser kann bei Patienten mit Mukoviszidose aufgrund der ebenso vorliegenden Verdauungsstörung beeinträchtigt sein. An dieser Stelle möchten wir auf die Ausführung von PD Dr. Barker (AkdÄ) im Rahmen der mündlichen Anhörung am 12. Juni 2018 verweisen (G-BA 2018):</p> <p><i>„Der Body-Mass-Index ist ein ganz zentraler, etablierter Parameter, der den Ernährungszustand abbildet. Das ist ein wichtiger Punkt; denn Mukoviszidose führt auch zu einer Verdauungsstörung. Ein Teil der Therapie wendet sich diesen gastrointestinalen Manifestationen zu. Insofern ist das ein relevanter Parameter. Auch Ernährungszustand, Lungenfunktion und Lebenserwartung sind sehr eng korreliert; insofern sollte er mit betrachtet werden.“</i> Daraus ergibt sich unmittelbar die Patientenrelevanz des Endpunkts z-Score des BMI.</p>	<p>Die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.</p> <p>In Studie 122 zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Schweißchloridkonzentration nach 24 Wochen.</p> <p><i>Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße, z-Score</i></p> <p>In der Studie 122 wurde u.a. die Veränderung des z-Scores von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen als Endpunkt erhoben. Das Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße ist für die vorliegende Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern und Säuglingen mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.</p>

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die eingeschlossenen Kleinkinder wiesen bereits bei Beginn der Studie ein Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße auf, was im Normbereich der gesunden Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts liegt (z-Score). Zum Studienende zeigten sich keine Veränderungen des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße zu Baseline. Es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit das zunehmende Alter und die Entwicklung der Patienten das Ergebnis beeinflusst.
CF ist eine progrediente Erkrankung. Es gilt frühzeitig anzusetzen, um langfristig eine Verbesserung des Lebens und Überlebens mit der Erkrankung zu erreichen. Der pharmazeutische Unternehmer hat durch messbare Verbesserungen insbesondere bei dem Endpunkt Schweißchlorid gezeigt, dass bereits in dem sehr jungen Alter Verbesserungen zugunsten der langfristigen Prognose der Betroffenen erreicht werden können. Zudem haben diese Verbesserungen die Basis für den Evidenztransfer der Studien mit älteren Patientinnen und Patienten verdeutlicht (G-BA 2023). Aufgrund der starren Systematik wurden diese Nachweise nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen.	

Evidenztransfer

Die besondere Herausforderung bei der Versorgung von Kleinkindern (hier ab 1 Jahr) ist eine Generierung reproduzierbarer Ergebnisse im Rahmen von Studien. Eine zusätzliche Schwierigkeit ist in diesem Fall Kleinkinder als Patienten. Daher wurden für diese Patientengruppe keine randomisierten klinischen Studien mit verfügbaren Ergebnissen gefunden. Solche Studien sind gerade bei seltenen Erkrankungen mit komplexem Krankheitsbild kaum bis gar nicht durchführbar. Das bestätigt auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) im Rahmen der Zulassung für Kleinkinder. Sie stellte klar, dass bei diesen sehr jungen Patienten der Fokus der Studien auf der Sicherheit der Anwendung liegen muss; die Wirksamkeit könnte aus bereits vorhandenen Studien mit älteren Patienten extrapoliert werden (EMA 2016).

Der Nutznachweis kann deshalb zum Teil nur im Wege eines Evidenztransfers erfolgen. Der pharmazeutische Unternehmer hat die 1-armige Zulassungsstudie VX16-809-122 vorgelegt, in der die Kleinkinder über 24 Wochen (in Part B) zusätzlich zur Basistherapie mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden (Rayment et al. 2022). Mit diesen Ergebnissen wurden die Studien mit älteren Patienten (ab 2 Jahren) in Relation gesetzt. Das IQWiG kritisiert den textlich präsentierten Vergleich der Ergebnisse der unterschiedlichen Altersgruppen für den Evidenztransfer, der bei den Verfahren für CFTR-Modulatoren bei Kindern zuvor akzeptiert wurde. Nun werden die Daten in Gänze nicht betrachtet. Es ist unverständlich, wieso die bisher akzeptierte Darstellung, die regelmäßig zu einem Zusatznutzen führte, nun nicht mehr ausreichend sein soll. Der dargestellte Evidenztransfer im Dossier ist aus mehreren Gründen angemessen.

Obgleich die oben beschriebene Studie 122 aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, liefert sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens.

Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) zu LUMA/IVA (Orkambi)¹⁶ ist zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie 122 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von bereits zugelassenen älteren Patientenpopulationen auf die 1 bis <2 Jahre alten Kinder, die homozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, herangezogen wurde.

Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die Kinder im Alter von 1 bis <2 Jahren mit gleicher Mutation sind auch für den G-BA ausschlaggebend für eine Evidenzübertragung.

Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbare Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die hier relevante Patientenpopulation der 1 bis <2 Jahre alten Kinder mit denen der älteren Patientinnen und Patienten identisch.

Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose – wie die hier zu betrachtenden Kinder – noch relativ wenige Symptome aufweisen. Dadurch lässt sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt messen. So zeigt sich die Symptomlast und Verbesserung der Symptome im LUMA/IVA-Arm stärker bei den Patientinnen und

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zunächst handelt es sich bei der Mukoviszidose um eine angeborene, progrediente Stoffwechselerkrankung (Sheppard, Nicholson 2002). Bei Kleinkindern mit CF manifestiert sich die Erkrankung zunächst weniger anhand pulmonaler Symptome, sondern vielmehr an Pankreasdysfunktionen und einem schlechten Ernährungsstatus. Im Gastrointestinaltrakt führt die bei Mukoviszidose verminderte Chloridsekretion zu einer sekundären Wasserretention. Damit einhergehende Erkrankungen sowie Dystrophien führen oft zu unzureichender Nahrungsaufnahme gepaart mit einem bei Mukoviszidose erhöhten Energieverbrauch. Pulmonale Symptome manifestieren sich erst später. Sie sind aber schon vorhanden. Bereits bei Säuglingen, die im Neugeborenen-Screening in den ersten Lebenswochen diagnostiziert wurden, findet man pulmonale Veränderungen im Sinne von Entzündung, von Mucus-Obstruktion und von strukturellen Veränderungen (Leutz-Schmidt et al. 2020). Diese Veränderungen sind initial reversibel, entwickeln sich aber in den ersten Lebensjahren teilweise zu irreversiblen Bronchiektasen. Insofern ist der Verweis in der IQWiG-Nutzenbewertung auf den progredienten Verlauf richtig. Richtig ist aber auch, dass es bereits bei Säuglingen und Kleinkindern darauf ankommt, diese ersten Veränderungen kausal zu behandeln, um die Manifestation von Bronchiektasen möglichst zu verhindern. Seit der am 04.07.2023 erteilten Zulassungserweiterung für Lumacaftor/Ivacaftor können nun Patienten ab einem Jahr erstmals kausal behandelt werden und frühe Veränderungen durch die</p>	<p>Patienten im Alter ab 12 Jahren im Vergleich zu den Kindern im Alter von 2 bis 5 und 6 bis 11 Jahren.</p> <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ist sowohl in den die Beschlüssen zu LUMA/IVA für Kinder im Alter von 2 bis 5 und 6 bis 11 Jahren als auch für ältere Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren identisch (BSC). Insofern ist dadurch ein maßgebliches Kriterium für eine Evidenzübertragung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gegeben.</p> <p>Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt.</p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung bei vergleichbarer Pathophysiologie vorliegt, und unter Berücksichtigung der vorgelegten Daten der Studie 122 bei Kindern mit einem Alter von 1 bis <2 Jahren, die im Vergleich zu den bereits bewerteten Studien bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren (Studie VX16-809-121), bei Kindern im Alter von 6 bis < 12 Jahren (Studie VX14-809-109) sowie bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren (Studien VX12-809-103 und VX12-809-104) auf weitestgehend gleichgerichtete Effekte in der Wirksamkeit hinweisen, sowie angesichts</p>

16 European Medicines Agency. Orkambi; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 24.11.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/orkambi-h-c-3954-x-0078-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf.

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkrankung teils rückgängig gemacht werden. Der Behandlungsansatz BSC kann das nicht leisten.</p> <p>Die Begründung des IQWiG in seiner Nutzenbewertung gerade durch den progredienten Verlauf der Erkrankung sei ein Evidenztransfer höchst fraglich, ist nicht nachvollziehbar. Diese Aussage würde bedeuten, dass ein Nutznachweis unmöglich erfolgen kann. Dabei ist der progrediente Verlauf gut verstanden und die Erkrankung manifestiert sich bereits bei Kleinkindern zunächst an Pankreasdysfunktionen und einem schlechten Ernährungsstatus.</p> <p>Wie bereits in den vorherigen Verfahren von Lumacaftor/Ivacaftor besprochen, geht es bei der Behandlung der Mukoviszidose darum frühestmöglich irreversible Veränderungen zu vermeiden, die sich im weiteren Verlauf manifestieren und im Ergebnis zu starken Beeinträchtigungen oder einer (stark) verkürzten Lebenserwartung führen. Wir verweisen insofern auf die Feststellungen von Prof. Mall (Charité Berlin) im Rahmen der mündlichen Anhörung am 12. Juni 2018 für die Bewertung von Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten von sechs bis elf Jahren (G-BA 2018):</p>	<p>der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird von einer Übertragbarkeit der positiven Effekte von LUMA/IVA ausgegangen.</p> <p>Bei Personen ab 12 Jahren¹⁷ im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für LUMA/IVA gegenüber BSC wegen eines Vorteils in dem patientenrelevanten Endpunkt pulmonale Exazerbationen festgestellt. Für Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren¹⁸ zeigte sich für den aufgrund seiner klinischen Bedeutung zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose herangezogenen Endpunkt LCl_{2,5} ein Vorteil von LUMA/IVA gegenüber BSC. Bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren¹⁹ wurde ein Vorteil im BMI bzw. BMI z-Score bei Kindern festgestellt. Sowohl für die Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren als auch für die 6- bis 11-Jährigen wurde für LUMA/IVA ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen festgestellt, der aber im Ausmaß nicht quantifizierbar ist.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des</p>

¹⁷ Nutzenbewertungsverfahren zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (≥ 12 Jahre, homozygot F508del-Mutation) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/207/#beschluesse>

¹⁸ Nutzenbewertungsverfahren zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (≥ 6 bis < 12 Jahre, homozygot F508del-Mutation) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/344/#beschluesse>

¹⁹ Nutzenbewertungsverfahren zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2 bis 5 Jahre, homozygot F508del-Mutation) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/743/#beschluesse>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>„Meines Erachtens sprechen zum einen der Schluss, den man über die Veränderungen des In-vivo-Biomarkers ziehen kann, und zum anderen die Erkenntnis dieser frühen reversiblen Veränderungen dafür, dass diese erste kausale Therapie in der Altersgruppe, über die wir heute sprechen, aber im Grunde sogar schon bei jüngeren Kindern gegenüber den bisherigen eigentlich rein symptomatischen Therapien, die wir bislang zur Verfügung hatten, einen erheblichen Zusatznutzen hat. ...“</i></p> <p><i>“Das ist im Grunde eine ganz starke Rationale, warum auch die wissenschaftliche Community im Moment davon überzeugt ist, dass wir diese kausalen Therapien so früh wie möglich beginnen müssen. Die jetzige Erweiterung zu 6 bis 11 Jahren ist natürlich der erste Schritt im Rahmen dieser „Pediatric Investigation Plans“, wie sie vorgegeben sind. Aber wie gesagt, es liegt auch schon eine Studie bei jüngeren Kindern vor.“</i></p> <p><i>Das ein frühestmöglicher kausaler Therapieansatz notwendig ist, bestätigte auch Frau Dr. Mehl (AGAM): „Unsere ganze Therapie zielt eigentlich darauf ab, so früh wie möglich irreversible Schäden zu vermeiden. Wir wissen, dass es eine chronisch progrediente Erkrankung ist, wie Herr Mall erläutert hat, mit Veränderungen, die irreversibel sind. Sämtliche Therapie, die uns bisher zur Verfügung steht, ist symptomatische Therapie, die eben auch darauf zielt, diese Veränderungen möglichst zu verlangsamen. Das gelingt uns in einer gewissen Weise – das hat dazu geführt, dass sich die Lebenserwartung in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert hat –, aber es gelingt uns eben auch nur zum Teil. Nach wie vor haben wir Kinder, inzwischen glücklicherweise selten, die an der Erkrankung versterben, aber eben immer noch Kinder, die an dieser Erkrankung versterben, jedoch viele junge Erwachsene mit einer deutlich verminderten Lebenserwartung.“</i></p>	<p>Zusatznutzens von LUMA/IVA von älteren Patientinnen und Patienten auf Kinder im Alter von 1 bis <2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe, angenommen wird.</p> <p>Zusammengenommen ergibt sich für LUMA/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, auf Grundlage der Ergebnisse der Studie VX16-809-122 sowie der Ergebnisse der Studien mit älteren Personen mit gleicher Mutation (2 bis 5 Jahre: Studie VX16-809-121, 6 bis <12 Jahre: Studie VX14-809-109, ab 12 Jahren: VX12-809-103 und VX12-809-104), ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.</p>

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Insofern ist es für uns natürlich von hohem Interesse, da mehr an Therapien, aber vor allem von hohem Interesse, eine kausale Therapie möglichst früh zur Verfügung zu haben. Das haben wir bei den unter 6-Jährigen bisher nicht, außer bei den Patienten mit G551D-Mutation, für die es das Medikament Kalydeco gibt, das ebenfalls ein CFTR-Modulator ist, bei dem wir sehr beeindruckende Ergebnisse auch bei den kleinen Kindern haben.“</i></p> <p>Ebenso PD Dr. Barker (AkdÄ): <i>“Wenn es wie mit den neuen CFTR-Modulatoren die Möglichkeit einer ursächlichen Behandlung gibt, dann ist es für uns von größtem Interesse, sie so früh wie möglich einzusetzen und auch eine sowohl wirksame als auch gut verträgliche Behandlung zum frühestmöglichen Zeitpunkt einzusetzen, um eben die Auswirkungen des Ionentransportdefektes schon primär zu verhindern und nicht erst, wie wir es jetzt mit den symptomatischen Therapien tun, die ja alle zusätzlich auch in den Studien zum Einsatz gekommen sind, auf die Auswirkungen auf Ernährung, auf Schleim in der Lunge und all diese anderen Dinge weiter achten zu müssen. Insofern ist es ganz klar: Nicht nur die Patienten, sondern auch wir Behandler träumen davon, dass es sichere und gut wirksame Medikamente auch schon für ganz junge Kinder gibt. ...“</i></p> <p>Zusammenfassend bleibt hervorzuheben, dass bei einem progredientem Krankheitsverlauf wie in der Mukoviszidose eine frühe Bekämpfung der Ursachen unumgänglich bleibt (siehe hierzu auch die Begründung für die Einführung eines erweiterten Neugeborenen Screenings).</p>	

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Voraussetzungen für den vom G-BA in den vorherigen Bewertungen anerkannten Evidenztransfer des Zusatznutzens von älteren Populationen auf die vorliegenden jüngeren Populationen sind insgesamt weiterhin gegeben, da</p> <ul style="list-style-type: none">➤ es sich bei CF um eine genetische Erkrankung handelt;➤ der Krankheitsverlauf, sprich die Progression, bekannt ist <p>und das Dosis-Wirksamkeitsverhältnis in Studien geprüft und gewichtsabhängig angepasst wurde.</p>	

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Effekte zu betrachteten Endpunkten</u></p> <p>Zu der Feststellung in der Nutzenbewertung, dass zu den betrachteten Endpunkten bei den 2 bis 5-Jährigen keine (weder zum Nachteil noch zum Vorteil) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) gezeigt wurden, erlauben wir uns folgendes festzuhalten:</p> <p>Viele Symptome der Mukoviszidose manifestieren sich erst in einem späteren Alter, auch wenn deren Grundlagen früher, nämlich teils bereits in utero gelegt werden. Aber erst die Manifestation der Symptome erlaubt es, Effekte der Therapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu zeigen. Dem Biomarker Schweißchlorid ist daher eine hohe Bedeutung zuzuweisen und zeigt bereits in der Altersgruppe der Kinder den klinischen Nutzen an.</p> <p>Zudem sind Kleinkinder im Rahmen ihrer rasanten Entwicklung vielen Veränderungen ihres Körpers ausgesetzt, was die Zuordnung von Effekten zusätzlich erschweren kann. Zum Thema messbare Veränderungen verweisen wir auf die Diskussion zu BMI in vorherigen Verfahren. Das bestätigten auch die Experten in vergangenen Anhörungen (u. a. siehe Zitate oben).</p>	<p>Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose – wie die hier zu betrachtenden Kinder – noch relativ wenige Symptome aufweisen. Dadurch lässt sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt messen. So zeigt sich die Symptomlast und Verbesserung der Symptome im LUMA/IVA-Arm stärker bei den Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren im Vergleich zu den Kindern im Alter von 2 bis 5 und 6 bis 11 Jahren.</p>
<p><u>Patientenzahlen</u></p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wird festgehalten, dass das methodische Vorgehen zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation nicht in allen Berechnungsschritten adäquat sei.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p>

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Aussage steht nicht mit den verfügbaren Angaben aus dem deutschen und dem europäischen Mukoviszidose-Patientenregister in Übereinstimmung.</p> <p>In der Herleitung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation ist der Zulassungsinhaber für die vorliegende Indikationserweiterung von den zum Dossier-Einreichungsdatum aktuell publizierten Angaben des deutschen Mukoviszidose-Registers ausgegangen (Nährlich et al. 2022). Darin sind 6.776 Patienten berichtet, die im Berichtsjahr 2021 wenigstens einmalig dokumentiert wurden und für die auch eine Einwilligungserklärung vorliegt.</p> <p>Das IQWiG zieht jedoch bezugnehmend auf die Homepage des Mukoviszidose e.V. eine Zahl von 8.000 Patienten heran, welche dort lediglich in einem einführenden Fließtext mit dieser Konkretisierung auftaucht. Die Zahl wird weder weiter spezifiziert noch wird begründet, wie der e.V. auf diese Zahl kam. Festzuhalten ist, dass diese Angabe zuletzt in den Registerberichten des Mukoviszidose e.V. für das Berichtsjahr 2012 erschien, seither jedoch nicht mehr.</p> <p>Zwischenzeitlich ist beim deutschen Mukoviszidose-Register eine generelle Überarbeitung der Registersoftware und des Datenschutzkonzeptes vorgenommen worden und die Datenbestände wurden überprüft und aktualisiert. Im Register wurden die Zahlen der erfassten Patienten mit Dokumentation über die Jahre 2012 bis 2021 mit einem zu erwartenden leichten Anstieg konsistent berichtet (2012: 5.111; 2013: 5.101; 2014: 5.187; 2015: 5.331; 2016: 5.720; 2017: 6.106, 2018: 6.340, 2019: 6.463, 2020: 6.648 und 2021: 6.776) (Nährlich et al.</p>	<p>Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A23-72) zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer errechnete Anzahl von 53 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer weitgehend plausiblen Größenordnung, obgleich das methodische Vorgehen als nicht adäquat eingeschätzt wird.</p> <p>Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8.000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen²⁰.</p> <p>Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6.776 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat (8.042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).</p> <p>Diese Unterschätzung könnte jedoch durch die mögliche Überschätzung aufgehoben werden, die sich in der Berechnung des Anteils der Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis < 2 Jahren in der</p>

²⁰ [Mukoviszidose e.V. – Bundesverband Cystische Fibrose \(CF\)](#) Webseite Mukoviszidose e.V. [letzter Zugriff 15.06.2022]

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2016; Nährlich et al. 2017; Nährlich et al. 2018; Nährlich et al. 2019; Nährlich et al. 2020; Nährlich et al. 2021; Nährlich et al. 2022).	Population der Personen mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen ergeben.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Boucher, R. C. (2007). Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. *Annu. Rev. Med.*, 58, 157-170.
2. Dörk T, Stuhmann M. Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF) In: Ganten D, Ruckpaul K (Hrsg.). *Monogen bedingte Erbkrankheiten 1 (Handbuch der Molekularen Medizin)* 2000. S. 173-94.
3. EPAR Orkambi 2-5 Jahre, Procedure No. EMEA/H/C/003954/X/0034/G. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/orkambi-h-c-3954-x-0034-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
A.
4. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development. 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-reflection-paper-extrapolation-efficacy-safety-paediatric-medicine-development-first-version_en.pdf
B.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Lumacaftor/Ivacaftor. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-344/2018_06_12_Wortprotokoll_Lumacaftor_Ivacaftor_nAWG_D-339.pdf. 8
C.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2023. Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6828/2023_07_07_Modul4A_Lumacaftor_Ivacaftor.pdf
D.
7. Leutz-Schmidt P, Eichinger M, Sommerburg O, Stahl M, Triphan SMF, Gehlen S, et al. [Magnetic resonance imaging of the lungs in cystic fibrosis]. *Radiologe*. 2020;60(9):813-22. Magnetresonanztomographie der Lunge bei Mukoviszidose.
8. Mayer-Hamblett N, Zemanick ET, Odem-Davis K, VanDevanter D, Warden M, Rowe SM, et al. Characterizing CFTR modulated sweat chloride response across the cf population: Initial results from the CHEC-SC study. *J Cyst Fibros*. 2023;22(1):79-88.
9. Merk D, Schubert-Zsilavec M. Repairing mutated proteins--development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Expert Opin Drug Discov*. 2013;8(6):691-708.
10. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2015. 2016.
E.
11. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. 2017.
F.
12. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018.

13. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019.
14. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019. 2020.
15. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2020. 2021.
G.
16. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2021. 2022.
17. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet* (London, England). 2009;373(9678):1891-904.
18. Rayment JH, Asfour F, Rosenfeld M, Higgins M, Liu L, Mascia 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.
19. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl⁻ channels with altered pore properties. *Nature*. 1993;362(6416):160-4.
20. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology*. 2002;8(1):50-9.

5.3 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	24.10.2023
Stellungnahme zu	Lumacaftor/Ivacaftor / Orkambi (1-<2 Jahre) Vorgangsnummer D-947
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Ziel des vorgelegten Berichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) im Alter zwischen 1 und <2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind.</p> <p>Die Nutzenbewertung betrifft das am 04.07.2023 zugelassene Anwendungsgebiet der Kinder ab 1 Jahr, für die der Wirkstoff die einzig zugelassene Therapieoption ist. Für die Population ab 12 Jahren hat der G-BA einen Hinweis auf einen beträchtlichen bzw. nachlaufend auch für die Populationen der 6-11 und 2–5-Jährigen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Als zVT wurde wie in den vorherigen Nutzenbewertungen zu Lumacaftor/Ivacaftor als Ausdruck fehlender Therapiemöglichkeiten Best-supportive-care, definiert als eine bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL)) unter Ausschöpfung aller möglichen diätetischen Maßnahmen, festgelegt.</p> <p>Für die Zusatznutzenbewertung liegen nun die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie VX16-809-122, in denen CF-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit Lumacaftor/Ivacaftor (zusätzlich zu deren Basistherapie) über 24 Wochen behandelt wurden.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Patientenrelevanz von Schweißchlorid anerkennen</u></p> <p>Das IQWiG geht in seiner Bewertung D-947 nicht auf die Schweißchlorid-Konzentration ein.</p> <p>Die Schweißchlorid-Konzentration wird in Fachkreisen als relevant erachtet²¹, da eine Veränderung einen direkten Schluss auf die CFTR-Funktion und somit das Ausmaß des auch vom Patienten wahrnehmbaren Therapieeffekts erlaubt. Dies wiederum beeinflusst Behandlungsentscheidungen und damit zusammenhängend die Prognose des Patienten. Der pU hebt in Modul 4A des Dossiers hervor, dass eine groß angelegte epidemiologische Studie vor kurzem zudem den Zusammenhang zwischen der durch CFTR-Modulatoren erhöhten CFTR-Funktion und klinischer Verbesserung bestätigen konnte.</p> <p>Auch die EMA²² bestätigt die Relevanz der Schweißchlorid-Konzentration zur Einschätzung der Wirksamkeit. Es erscheint somit folgerichtig, dass auch der G-BA die Patientenrelevanz der Schweißchlorid-Konzentration anerkennt.</p>	<p>Die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.</p>

21 Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung, hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (D-432). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-444/2019-06-24_Wortprotokoll_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432.pdf (letzter Zugriff: 24.10.2023)

22 European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Kalydeco (Ivacaftor). Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0086-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 24.10.2023)

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Patientenrelevanz des Body-Mass-Index (BMI) anerkennen</u></p> <p>Patienten mit CF haben stets ein erhöhtes Risiko für Untergewicht bedingt durch mit der Krankheit assoziierte Störungen in der Nährstoffaufnahme, welches auch mit einer schlechteren Krankheitsprognose verbunden ist²³. Folgerichtig liegen die Zielwerte für den BMI über denen von Gesunden²⁴.</p> <p>Das IQWiG geht nicht auf den BMI bzw. den altersabhängigen z-Score in der vorliegenden Nutzenbewertung ein.</p> <p>Die im Modul 4 enthaltenen Daten der Studie VX16-809-122 für Lumacaftor/Ivacaftor legen nahe, dass die Patienten über die Studiendauer anhaltende normale Werte in dem z-Score zeigen.</p> <p>Angesichts dessen, sowie des generellen Risikos für CF-Patienten für Untergewicht verbunden mit dessen Folgen für die Krankheitsprognose, ergibt sich die grundsätzliche Relevanz des BMI, der daher ebenso in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte.</p>	<p>In der Studie 122 wurde u.a. die Veränderung des z-Scores von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen als Endpunkt erhoben. Das Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße ist für die vorliegende Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern und Säuglingen mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.</p> <p>Die eingeschlossenen Kleinkinder wiesen bereits bei Beginn der Studie ein Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße auf, was im Normbereich der gesunden Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts liegt (z-Score). Zum Studienende zeigten sich keine Veränderungen des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße zu Baseline. Es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit das zunehmende Alter und die Entwicklung der Patienten das Ergebnis beeinflusst.</p>
<p><u>Übertragung von Evidenz berücksichtigen</u></p>	

23 Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung, hier: Wirkstoff: Ivacaftor (D-500). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-514/2020-04-21_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-500.pdf (letzter Zugriff: 24.10.2023)

24 Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/026-024I_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03_1_01.pdf (letzter Zugriff: 24.10.2023)

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auf Seite I.11 der IQWiG-Dossierbewertung wird angeführt, dass der pU aus den Ergebnissen der Studie VX16-809-122 sowie unter Berücksichtigung weiterer Unterlagen der Älteren einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet. Der pU beschreibt im Dossier in Modul 4 auch das Wirkprinzip von Lumacaftor/Ivacaftor, welches sich in allen Altersgruppen (1-<2 Jahre, 2-5 Jahre, 6-11 Jahre und ab 12 Jahre) nicht unterscheidet. Daraus wird ersichtlich, dass es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine erneute Erweiterung der Indikation handelt, mit dem Ziel, CF-Patienten so früh wie möglich kausal behandeln zu können und somit die Lücke zum erweiterten Neugeborenenenscreening zu schließen.</p> <p>Nun legt der pU erstmals Ergebnisse der Studie VX16-809-122 vor. Diese positiven, patientenrelevanten Effekte sollte in jedem Fall – und insbesondere unter Berücksichtigung der dem G-BA bekannten arzneimittelrechtlichen Beschränkungen zur Durchführung von klinischen Studien mit Minderjährigen – im Bewertungsverfahren auch berücksichtigt werden.</p> <p>Das IQWiG akzeptiert den Übertrag von Studienergebnisse von älteren Patienten auf die für die Nutzenbewertung relevante Population nicht. Die dargestellten Daten seien unzureichend aufgearbeitet und daher nicht geeignet. Außerdem wird die Übertragbarkeit aufgrund der Progredienz der zystischen Fibrose in Frage gestellt.</p> <p>Dies verwundert, hatte der G-BA doch auch im letzten Jahr in dem erneuten Beschluss zu Lumacaftor/Ivacaftor bei 2-5 jährigen Patienten auf Grundlage einer ähnlichen Ergebnisdarstellung im Dossier einen Evidenztransfer als gerechtfertigt angesehen und wie folgt begründet: <i>„In Anbetracht des Vorteils im BMI bzw. BMI z-Score bei Kindern im</i></p>	<p>In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von LUMA/IVA von älteren Patientinnen und Patienten auf Kinder im Alter von 1 bis <2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe, angenommen wird.</p> <p>Zusammengenommen ergibt sich für LUMA/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 1 bis < 2 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, auf Grundlage der Ergebnisse der Studie VX16-809-122 sowie der Ergebnisse der Studien mit älteren Personen mit gleicher Mutation (2 bis 5 Jahre: Studie VX16-809-121, 6 bis <12 Jahre: Studie VX14-809-109, ab 12 Jahren: VX12-809-103 und VX12-809-104), ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Alter von 2 bis 5 Jahren und Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren sowie der Vorteile von LUM/IVA bei den älteren Patientinnen und Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie ≥ 12 Jahren in den oben genannten Endpunkten und vor dem Hintergrund, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, die Ausprägung der Symptome erst mit zunehmendem Alter stärker wird, und angesichts der übereinstimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapien in den drei Populationen, wird der festgestellte Zusatznutzen in den Populationen ≥ 6 bis < 12 Jahre (Beschluss vom 02.08.2018) und ≥ 12 Jahre (Beschluss vom 02.06.2016) in der Gesamtabwägung berücksichtigt²⁵.“</i></p> <p>Für den BPI ist es nicht nachvollziehbar, warum diese Rationale bei einem noch jüngeren Patientenkollektiv, nämlich 1 bis < 2 Jahre jungen Kleinkindern, nicht mehr Stand halten sollte.</p> <p>Auch wenn die Daten textlich verglichen werden und im Einzelnen ggf. nicht für aus Sicht des IQWiG wünschenswerte Parameter in den Studien immer vergleichende Daten zur Verfügung stehen, so bedeutet dies nicht, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der älteren Patienten auf die Zielpopulation völlig unmöglich ist.</p> <p>Der G-BA hat in der Vergangenheit die in § 5 Absatz 5a der AM-NutzenV enthaltene Regelung genutzt, die Möglichkeit der Übertragbarkeit von Evidenz im Rahmen von pädiatrischen Indikationserweiterungen anzuwenden, wenn dies wissenschaftlich begründbar ist. Dies ist auch vorliegend geboten, da in Bezug auf die in Rede stehenden pädiatrische</p>	

25 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe Beschluss Lumacaftor/Ivacaftor (D-733). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8361/2022-03-18_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-733_TrG.pdf (letzter Zugriff: 24.10.2023)

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Population u. a. von einem vergleichbaren Erkrankungsbild und einen vergleichbaren Wirkmechanismus der Intervention auszugehen ist.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

¹¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung, hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (D-432). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-444/2019-06-24_Wortprotokoll_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432.pdf (letzter Zugriff: 24.10.2023)

¹ European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Kalydeco (Ivacaftor). Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0086-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 24.10.2023)

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung, hier: Wirkstoff: Ivacaftor (D-500). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-514/2020-04-21_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-500.pdf (letzter Zugriff: 24.10.2023)

¹ Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/026-024l_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03_1_01.pdf (letzter Zugriff: 24.10.2023)

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe Beschluss Lumacaftor/Ivacaftor (D-733). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8361/2022-03-18_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-733_TrG.pdf (letzter Zugriff: 24.10.2023)

5.4 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.11.2023
Stellungnahme zu	Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Oktober 2023 eine Nutzenbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) von Vertex Pharmaceuticals veröffentlicht.</p> <p>Lumacaftor/Ivacaftor ist zugelassen zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patient:innen ab 1 Jahr, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird Best-Supportive-Care bestimmt. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da aufgrund der fehlenden Vergleichsdaten keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorliegen würden. Der Hersteller beansprucht einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.5 Stellungnahme: GPP et.al

Datum	06.11.2023
Stellungnahme zu	Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)
Stellungnahme von	<p>Dr. Jutta Hammermann</p> <p>Oberärztin, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologin, Allergologin, pädiatrische Palliativmedizinerin</p> <p>Leiterin des UniversitätsMukoviszidoseCentrum „Christiane Herzog“</p> <p>Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin</p> <p>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus</p> <p>Fetscherstr. 74, 01307 Dresden</p> <p>jutta.hammermann@ukdd.de</p> <p>für die GPP, AG Cystische Fibrose</p> <p>Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich</p> <p>Oberärztin, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologin</p> <p>Päd. Pneumologie, Allergologie und Neonatologie</p> <p>Medizinische Hochschule Hannover</p> <p>Carl-Neuberg-Str. 1</p> <p>30625 Hannover</p> <p>dittrich.anna-maria@mh-hannover.de</p> <p>Mitglied des Bundesvorstands Mukoviszidose e.V.</p> <p>und</p> <p>Prof. Dr. Folke Brinkmann</p> <p>Leiterin der Sektion für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologin</p> <p>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein</p> <p>Campus Lübeck</p> <p>Klinik für Kinder- und Jugendmedizin</p> <p>Ratzeburger Allee 160</p> <p>23538 Lübeck</p> <p>Folke.Brinkmann@uksh.de</p> <p>für den Vorstand der</p>

	<p>Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V.</p> <p><i>Prof. Dr. Mirjam Stahl</i></p> <p>Leiterin der Sektion Cystische Fibrose (Christiane Herzog Centrum), Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologin, Allergologin</p> <p>Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin</p> <p>Charité – Universitätsmedizin Berlin</p> <p>Augustenburger Platz 1</p> <p>13353 Berlin</p> <p>mirjam.stahl@charite.de</p> <p>für den Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V.</p>
--	--

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP), Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich und Prof. Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM) und Prof. Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Voranstellen möchten wir, dass diese Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG für Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA, Orkambi®) für 1-2-jährige PatientInnen mit Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) mit homozygotem Nachweis der F508del-CFTR-Mutation (F/F) durch die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte (AGAM) und die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V. sowie die AG CF der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP) gemeinschaftlich konsentiert wurde und stellvertretend für die vorgenannten Fachgremien eingereicht wird. Daher ist im weiteren Dokument von „wir“ die Rede, wenn diese Fachgremien gemeint sind.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Weiterhin möchten wir voranstellen, dass wir durchaus eine kritische Nutzenbewertung des obigen Medikaments in der beurteilten Altersgruppe fordern, die Wirkung, Nutzen und Therapiekosten berücksichtigen sollte, inklusive der Durchführung doppelverblindeter, Placebo-kontrollierter klinischer Studien in dieser Altersgruppe. Darüber hinaus sollten aber Ergebnisse einarmiger Sicherheitsstudien in dieser Altersgruppe nicht unberücksichtigt bleiben. Die Mukoviszidose ist eine chronisch- progrediente Erkrankung, sodass naturgemäß bei jüngeren Kindern zunehmend der präventive Aspekt der CFTR-modulierenden Therapie in den Vordergrund rückt. Dies macht deutlich, dass eine Durchführung von randomisiert-kontrollierten, verblindeten Studien, die aufgrund des insgesamt unter intensiver symptomatischer Therapie in diesem Alter in der Regel milder als im Vorschul- und Schulalter ausgeprägten Krankheitsbildes über lange Zeit erfolgen müssten, um den zu erwartenden präventiven	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP), Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich und Prof. Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM) und Prof. Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Effekt zu zeigen, in der Realität schwierig und ethisch kritisch zu sehen ist.</p> <p>Die in der klinischen Versorgung und klinischen Forschung mit der Mukoviszidose befassten Ärzte widersprechen dem Gutachten des IQWiG, das dem CFTR-Modulator LUM/IVA in der Altersgruppe der 1-2-jährigen CF-PatientInnen generell einen Zusatznutzen aufgrund fehlender Signifikanz in den Endpunkten Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (in dieser Studie nicht erhoben) und schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen abspricht. Aufgrund unserer klinischen und wissenschaftlichen Erfahrung mit LUM/IVA seit vielen Jahren und seit Februar 2019 auch in der Altersgruppe 2-5 Jahre, möchten wir unseren Widerspruch zur Auffassung des IQWiG näher erläutern.</p>	
<p>Die CF ist eine angeborene Multiorganerkrankung mit Folgeproblemen v.a. an den oberen und unteren Atemwegen, Leber und Gallenwegen, Pankreas, Darm, Geschlechtsorganen und den Schweißdrüsen. Die hieraus resultierenden Probleme für den individuellen Patienten sind unterschiedlich stark ausgeprägt, sodass die rein symptomatische Therapie für 1-2-jährige Kinder mit dem Genotyp F/F sich bislang in ihrer Intensität an dem aktuellen Gesundheitszustand des jeweiligen Kindes orientiert.</p> <p>Entsprechend der S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der CF in den ersten beiden Lebensjahren (1) gibt es jedoch Therapieempfehlungen, die für alle Kinder mit dem vorgenannten CFTR-Genotyp gelten und die mit entsprechender Literatur in der vorgenannten awmf-Leitlinie sehr übersichtlich dargestellt und zusammengefasst sind.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose – wie die hier zu betrachtenden Kinder – noch relativ wenige Symptome aufweisen. Dadurch lässt sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt messen. So zeigt sich die Symptomlast und Verbesserung der Symptome im LUMA/IVA-Arm stärker bei den Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren im Vergleich zu den Kindern im Alter von 2 bis 5 und 6 bis 11 Jahren.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP), Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich und Prof. Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM) und Prof. Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es liegen Daten zum Verlauf der Erkrankung von Kindern mit CF in den ersten Lebensjahren aus longitudinalen Beobachtungsstudien vor, die den Verlauf der frühen CF-Lungenerkrankung bei Kindern im Vorschulalter unter best-supportive-care (symptomatischer Therapie) mit Gasauswaschverfahren (multiple-breath washout, MBW) zur Erhebung des LCI_{2,5} und Magnetresonanztomografie (MRT) der Lunge untersucht haben.</p> <p>Hierbei zeigt sich in der Untersuchung von Stanojevic et al. an 2-5jährigen Kindern mit CF, dass diese bei regelmäßigen Untersuchungen mittels MBW über ein Jahr stets höhere (=schlechtere) LCI_{2,5}-Werte hatten als gesunde Gleichaltrige (2). Im Mittel lagen die LCI_{2,5}-Werte bei den Kindern mit CF, welche mit best-supportive-care behandelt wurden, zu jedem Untersuchungszeitpunkt im pathologischen Bereich und zeigten zudem eine Verschlechterung über die Zeit (2). Die LCI_{2,5}-Werte der gesunden Vorschulkinder waren zu jedem Zeitpunkt im Normalbereich und zeigten keine Änderung über das Jahr der Beobachtung (2). Dies unterstreicht, dass die funktionelle Einschränkung im Rahmen der CF-Lungenerkrankung auch schon im Vorschulalter nachweisbar und progredient ist und der LCI_{2,5} hierfür ein geeigneter Endpunkt ist, um lungenkranke von lungengesunden Vorschulkindern zu unterscheiden.</p> <p>Darüber hinaus haben Stahl et al. kürzlich gezeigt, dass die CF-Lungenerkrankung in der hier betrachteten Altersgruppe mittels MRT nachweisbar und über die ersten vier Lebensjahre unter best-supportive-care progredient ist (3). Hierbei sind die morphologischen und funktionellen Veränderungen, die mittels MRT erkennbar werden, bei Kindern nach klinischer Diagnosestellung der CF stärker ausgeprägt</p>	

Stellungnehmer: Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP), Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich und Prof. Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM) und Prof. Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>als bei solchen, welche über das CF-Neugeborenenenscreening (CF-NGS) identifiziert wurden (3). Betrachtet man jedoch die Rate der jährlichen Verschlechterung über die ersten Lebensjahre, so ist diese bei den Kindern, die über das CF-NGS identifiziert wurden, vergleichbar zu denen mit klinischer Diagnosestellung, was dafür spricht, dass effektivere Therapieoptionen als die symptomatischen Behandlungen notwendig sind, um das Voranschreiten der CF-Lungenerkrankung zu reduzieren oder gänzlich zu verhindern (3). Diese Untersuchung bestätigt, dass es schon früh im Leben der CF-Patienten pulmonale Veränderungen gibt, die bei gesunden Gleichaltrigen nicht auftreten, und dass diese mittels MRT festgestellt werden können.</p> <p>Sowohl das MBW als auch das MRT sind im Vorschulalter multizentrisch durchführbar und können daher als Endpunkte in klinischen Studien genutzt werden (4, 5).</p> <p>Anmerkung zur Sinnhaftigkeit einer frühen kausalen Therapie:</p> <p>Ein möglichst frühes Eingreifen in das Fortschreiten dieser schweren Erb-erkrankung macht medizinisch außerordentlich Sinn, um strukturelle Schäden in den verschiedenen betroffenen Organen zu verhindern. Dies zeigt sich auch an der Tatsache, dass eine initial schlechtere Lungenfunktion im Kindesalter ein wichtiger Prädiktor für einen schlechteren Krankheitsverlauf im weiteren Leben darstellt (6, 7). Best-supportive-care bei CF beinhaltet bisher ausschließlich symptomatische Therapieansätze, die den Krankheitsprogress schlechter adressieren als kausale Therapieansätze, z.B. in Form der CFTR-Modulatoren, die den Basisdefekt der CF behandeln (8). Aus diesem Grund ist es wahrscheinlicher, dass CFTR-Modulatoren eher als</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP), Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich und Prof. Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM) und Prof. Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>symptomatische Therapieansätze geeignet sind, den Krankheitsverlauf nachhaltig zu verändern. So zeigt sich bereits bei 2-5jährigen Kindern mit CF, F/F, eine Verbesserung im LCI2,5 unter kausaler Therapie mit der CFTR-Modulatorkombination LUM/IVA. Zudem zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Befundverbesserung im Lungen-MRT unter der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor bei den 2-5jährigen Kindern (10) im Vergleich zur Placebo-Gruppe, die lediglich mit der Standardtherapie behandelt wurde. Darüber hinaus ist anzumerken, dass der Anteil der Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation in der VX16-809-121-Placebogruppe bei 62,5% und in der LUM/IVA-Gruppe bei 42,9% lag. Obwohl dieser Unterschied formal nicht signifikant ist, weist er einen sehr eindeutigen Trend auf und ist höchst patientenrelevant, da er eine Reduktion von 30% feststellt, wodurch u.a. die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessert wird.</p> <p>Wir werden nicht zuletzt über die Auswertung von Registerdaten aus der Prä-CFTR-Modulatorära und nach Zulassung von LUM/IVA dazu beitragen, den positiven Einfluss einer frühen CFTR-modulierenden Therapie zu belegen, was aus den oben genannten Gründen in einer RCT schwierig durchzuführen wäre.</p> <p>Es ist zu erwarten, dass durch die Therapie des CF-Basisdefekts Morbidität und Mortalität der Betroffenen effektiver reduziert werden können, aber auch krankheitsrelevante ökonomische Kosten beeinflusst werden können. So werden z.B. die momentan in der CF-Therapie zentralen inhalativen Antibiotika, die einen beträchtlichen Kostenfaktor darstellen, erst bei Patienten benötigt, die eine chronische Besiedlung mit typischen Bakterien aufzeigen. Diese chronische Besiedlung wird durch strukturelle Schäden der Lunge begünstigt, so dass frühe Therapien, die strukturelle Lungenschädigungen verhindern oder</p>	

Stellungnehmer: Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP), Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich und Prof. Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM) und Prof. Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verlangsamen können, geeignet sein können, eine Pathogenbesiedlung und damit die Notwendigkeit dieser kostenintensiven Therapeutika hinauszuzögern oder bei ausreichend frühzeitigem Beginn gar ganz zu verhindern.</p> <p>In diesem Zusammenhang verweisen wir außerdem auf das Ziel des 2016 flächendeckend in Deutschland eingeführten CF-Neugeborenen Screenings (9). Durch das CF-NGS, das die Diagnosestellung des überwiegenden Teils der CF-Patienten in den ersten 8 Wochen des Lebens ermöglichen soll, soll sichergestellt werden, dass die Patienten Zugang zu den empfohlenen CF-typischen Therapien erhalten, damit durch eine frühzeitige, möglichst effektive Therapie, Morbidität, Mortalität und krankheitsbedingte Folgekosten reduziert werden können. Es ist in diesem Zusammenhang nicht nachvollziehbar, dass therapeutische Ansätze wie die CFTR-Modulatoren, die sehr viel proximaler in den pathogenetischen Prozess eingreifen als symptomatische Therapien und somit das Potential haben, diese Ziele in besonderem Maße zu beeinflussen, den jüngeren Patienten nicht zu Verfügung stehen sollen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Hammermann J, Claßen M, Schmidt S, Bend J, Ballmann M, Baumann I, Bremer W, Ellemunter H, Felbor U, Hahn G, Heuer H-E, Hogardt M, Junge S, Kahl BC, Koitschev A, Laaß M, Loff S, Mentzel H-J, Palm B, Pfannenstiel C, Regamey N, Renner S, Rietschel E, Schmitt-Grohe S, Sitter H, Smrekar U, Sommerburg O, Staab D, Weber A-K, Weigand C, Zerlik J, Nährlich L. S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. *awmf* 2020;AWMF-Registernummer 026 – 024.
2. Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Webster H, Davis M, Johnson RC, Jensen R, Pizarro ME, Kane M, Clem CC, Schornick L, Subbarao P, Ratjen FA. Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1216-1225.
3. Stahl M, Steinke E, Graeber SY, Joachim C, Seitz C, Kauczor HU, Eichinger M, Hammerling S, Sommerburg O, Wielputz MO, Mall MA. Magnetic Resonance Imaging Detects Progression of Lung Disease and Impact of Newborn Screening in Preschool Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; Epub ahead of print.
4. Stahl M, Graeber SY, Joachim C, Barth S, Ricklefs I, Diekmann G, Kopp MV, Naehrlich L, Mall MA. Three-center feasibility of lung clearance index in infants and preschool children with cystic fibrosis and other lung diseases. *J Cyst Fibros* 2018;17:249-255.
5. Wielputz MO, von Stackelberg O, Stahl M, Jobst BJ, Eichinger M, Puderbach MU, Nährlich L, Barth S, Schneider C, Kopp MV, Ricklefs I, Buchholz M, Tummeler B, Dopfer C, Vogel-Claussen J, Kauczor HU, Mall MA. Multicentre standardisation of chest MRI as radiation-free outcome measure of lung disease in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2018;17:518-527.
6. Hardaker KM, Panda H, Hulme K, Wong A, Coward E, Cooper P, Fitzgerald DA, Pandit C, Towns S, Selvadurai H, Robinson PD. Abnormal preschool Lung Clearance Index (LCI) reflects clinical status and predicts lower spirometry later in childhood in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2019;18:721-727.
7. van Horck M, van de Kant K, Winkens B, Wesseling G, Gulmans V, Hendriks H, van der Grinten C, Jobsis Q, Dompeling E. Risk factors for lung disease progression in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2018;51.
8. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodkova P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018;17:153-178.
9. Pressemitteilung des G-BA: Screening auf Mukoviszidose für Neugeborene beschlossen (20 Aug 2015) <https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/585/>.
10. Stahl M, Roehmel J, Eichinger M, Doellinger F, Naehrlich L, Kopp MV, Dittrich AM, Lee C, Sommerburg O, Tian S, Xu T, Wu P, Joshi A, Ray P, Duncan ME, Wielputz MO, Mall MA. 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.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Lumacaftor/Ivacaftor

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. November 2023
von 14.30 Uhr bis 14.57 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Vertex Pharmaceuticals**:

Frau Dr. Iloff

Frau Dr. Kräss

Frau Leichsenring

Herr Dr. Stemmer

Angemeldete Teilnehmende für die **Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)**:

Frau Dr. Hammermann

Angemeldete Teilnehmende als **Mitglied des Bundesvorstands Mukoviszidose e. V.**:

Frau Prof. Dr. Dittrich

Angemeldete Teilnehmende für die **Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose (AGAM) e. V.**:

Frau Prof. Dr. Brinkmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e. V.**:

Frau Prof. Dr. Stahl

Angemeldeter Teilnehmender für **BIO Deutschland e. V.**:

Herr Peikert

Angemeldeter Teilnehmender für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterschuss Arzneimittel des G-BA. Es ist Montag, unser Anhörungstag.

Wir kommen jetzt zur Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor in einem neuen Anwendungsgebiet. Wir sprechen über zystische Fibrose bei Kindern zwischen einem und zwei Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 5. Oktober diesen Jahres, zu der der pharmazeutische Unternehmer Vertex Pharmaceuticals Stellung genommen hat. Außerdem liegt eine gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V., der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose im Mukoviszidose e. V. sowie der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie vor. Als Verbände haben BIO Deutschland e. V., der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. und der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller e. V. Stellung genommen.

Weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen, muss ich zunächst die Anwesenheit kontrollieren. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Vertex Pharmaceuticals, sind Frau Dr. Iloff, Frau Dr. Kräss, Frau Leichsenring und Herr Dr. Stemmer zugeschaltet. Frau Dr. Hammermann müsste für die GPP anwesend sein.

Frau Prof. Dr. Stahl (Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose im Mukoviszidose e. V.): Frau Dr. Hammermann lässt sich entschuldigen. Ich hatte eben noch Kontakt mit Frau Hammermann. Sie wird es heute leider nicht schaffen, teilzunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Aber Frau Professor Dr. Stahl für die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose im Mukoviszidose e. V. ist zugeschaltet; das haben wir gerade gehört. Frau Professor Dr. Dittrich müsste anwesend sein.

Frau Prof. Dr. Stahl (FGM): Sie wird sich in den nächsten Minuten einwählen. Auch mit ihr hatte ich eben Kontakt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Stahl, Sie sind richtig multitaskingfähig. – Dann müsste Frau Professor Dr. Brinkmann anwesend sein. – Sie fehlt. Hatten Sie auch mit ihr Kontakt, Frau Stahl?

Frau Prof. Dr. Stahl (FGM): Nein, mit ihr hatte ich heute keinen Kontakt, aber in der vergangenen Woche, und soweit ich weiß, kann sie heute höchstwahrscheinlich nicht teilnehmen. Sie schaltet sich im Verlauf gegebenenfalls noch dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann notiere ich das. – Ich sehe: Frau Dittrich ist jetzt zugeschaltet. Herr Peikert, BIO Deutschland e. V. ist angemeldet. – Ich sehe ihn aber nicht. Herr Dr. Wilken vom BPI und Herr Bussilliat vom vfa sind anwesend. Ist jemand zugeschaltet, der noch nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach werden wir unsere Frage- und Antwortrunde, die sich wahrscheinlich um die Frage des Evidenztransfers drehen wird, starten. Wer möchte beginnen? – Herr Dr. Stemmer, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Stemmer (Vertex Pharmaceuticals): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte zu Beginn meine Kolleginnen kurz vorstellen: Frau Dr. Kräss verantwortet bei Market Access das Dossier. Frau Leichsenring arbeitet im Marketing, und Frau Dr. Iloff betreut Lumacaftor/Ivacaftor in der Medizin. Mein Name ist Volker Stemmer. Ich leite Market Access bei Vertex in Deutschland.

Wie einfürend schon gesagt wurde, sprechen wir heute über Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von einem bis zwei Jahren, also bei Kleinkindern, die homozygot für die F508del-Mutation sind. Der G-BA hat

Lumacaftor/Ivacaftor schon einige Male bewertet und für alle bisher zugelassenen Altersgruppen eine positive Nutzenbewertung ausgesprochen.

Die zystische Fibrose, kurz CF, wird durch eine Mutation im CFTR-Gen verursacht. CFTR kodiert für den gleichnamigen Ionenkanal, der die Wasser-Salz-Regulation an der Oberfläche vieler Organe steuert, darunter Atemwege, Darm und Bauchspeicheldrüse. Die Krankheit betrifft somit viele Organe, wobei der fortschreitende Verlust der Lungenfunktion die Hauptursache für die hohe Sterblichkeit bei dieser Krankheit ist.

Rund die Hälfte der CF-Patienten in Deutschland sind homozygot für die F508del-Mutation, von der wir heute sprechen. Sie haben nur eine geringe bis gar keine CFTR-Aktivität. Schwerwiegende Symptome können bereits im Säuglingsalter auftreten. Die Krankheit schreitet dann sehr schnell voran und führt zu einem frühzeitigen Tod.

Die CFTR-Modulatoren wirken kausal gegen die Ursache der zystischen Fibrose und können so den Verlauf entscheidend verbessern. Sie waren schon Gegenstand verschiedener Nutzenbewertungen beim G-BA. Lumacaftor erhöht die Menge des CFTR-Proteins auf der Zelloberfläche, und Ivacaftor erhöht die Aktivität des Proteins. Mit der Zulassung steht nun erstmals eine kausale Therapie für diese Kleinkinder zur Verfügung. Dadurch wird ein früherer Behandlungsbeginn möglich, dem der G-BA in früheren Verfahren eine besonders hohe Bedeutung zugemessen hat.

Sowohl die EMA-Zulassung als auch unsere Nutzenbewertung im Dossier basiert auf einer einarmigen Studie und einem Evidenztransfer von älteren Patienten mit derselben Mutation auf diese Kleinkindpopulation.

Trotz der schwächer ausgeprägten Symptomatik bei Kleinkindern konnten in der Studie relevante Verbesserungen gezeigt werden. Dazu gehörten insbesondere eine Stabilisierung der körperlichen Wachstumsparameter – BMI, Gewicht, Länge und die zugehörigen z-Scores –, ein Rückgang der Schweißchloridkonzentration, Hinweise auf eine Restitution der Pankreasfunktion, eine Verbesserung der Entzündungsprozesse im Darm und eine niedrige Rate von pulmonalen Exazerbationen.

Vergleichbare Verbesserungen der Pankreasfunktion bei Kindern im Alter von zwei bis fünf Jahren hatten die medizinischen Experten in Anhörungen als einen Durchbruch in der Therapie bewertet. Als Ergebnis des Evidenztransfers kommen wir im Dossier auf einen sogenannten nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor.

Auch das IQWiG erachtet den Ansatz des Evidenztransfers als grundsätzlich nachvollziehbar. Es fehle jedoch eine vergleichende Aufarbeitung der Studiendaten des Anwendungsgebiets bei Ein- bis Zweijährigen und der älteren Altersgruppen.

Diese Aufarbeitung wurde mit der Stellungnahme vorgelegt. Die Ergebnisse zeigen gleichgerichtete positive Effekte von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Best Supportive Care als zweckmäßiger Vergleichstherapie. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie selbst konnten wir in dieser Altersgruppe keine Studien finden. Es ist jedoch nicht anzunehmen, dass diese rein symptomatische Behandlung, Best Supportive Care, einen vergleichbaren Effekt haben kann wie die kausale Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor. Die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor von älteren Patienten auf Kleinkinder ist daher insbesondere aufgrund des vergleichbaren Krankheitsbildes, des progredienten Verlaufs möglich und wegen der Einschränkung bei der Durchführung von Studien bei diesen kleinen Patienten auch notwendig.

Aus Sicht von Vertex ergibt sich damit ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Stemmer, für diese Einführung. – Damit sind wir bei der wohl alles entscheidenden Frage, die ich auch an die

Klinikerinnen, Frau Professor Stahl und Frau Professor Dittrich, richten möchte: Inwieweit unterscheidet sich die Ausprägung der Symptomatik der zystischen Fibrose mit der F508del-Mutation bei Kleinkindern, also der Population der Ein- bis Zweijährigen, über die wir uns heute unterhalten, von jener bei älteren Kindern und Jugendlichen bzw. mit Blick auf Erwachsene? Gibt es da signifikante Unterschiede, die dafürsprechen können, dass das, was wir hier an positiven Effekten bei älteren Patientengruppen gesehen haben, in dieser Form bei dieser Population aus Gründen, die Sie uns darlegen könnten, vielleicht nicht so zu sehen ist? Herr Stemmer hatte eben schon darauf hingewiesen, dass wir bei Kleinkindern in der Regel noch keine so ausgeprägte Symptomatik haben; das ist vielleicht ein ganz wichtiger Punkt.

Wer möchte beginnen? – Frau Stahl, bitte.

Frau Prof. Dr. Stahl (FGM): Ich habe gemeinsam mit meinen Kolleginnen der GPP und der AGAM die Stellungnahme geschrieben. – Aus unserer Sicht ist es so, dass es sich aufgrund des natürlichen Verlaufs der Mukoviszidose, die eben chronisch progredient verläuft, schon ergibt, dass die Mehrheit der Kinder im Alter von einem bis zwei Jahren eine mildere Ausprägung der Mukoviszidose haben als Zweijährige und Ältere. Es gibt immer Ausnahmen; es gibt immer auch Kinder, die im Alter von einem Jahr zum Beispiel schon einen deutlich ausgeprägteren Lungenbefund der Mukoviszidose als Fünfjährige mit dem gleichen Genotyp haben. Aber wenn man die Gruppe ganz grob betrachtet, dann muss man davon ausgehen, dass Ein- bis Zweijährige eine milder ausgeprägte Erkrankung als Ältere haben.

Grundsätzlich ist aber die absolute Mehrheit der Kinder mit Mukoviszidose mit diesem Genotyp zum Beispiel exokrin-pankreasinsuffizient, hat also keine ausreichende Verdauungsfunktion und bedarf einer Pankreasenzym-Supplementation. Wir haben erstmals unter der Therapie mit Orkambi bei sehr kleinen Kindern gesehen, dass das potenziell – bei einzelnen Kindern zumindest – reversibel zu sein scheint, je früher man mit der Therapie beginnt.

Das leitet auch ein bisschen zu dem Credo unserer Stellungnahme über, das nämlich lautet, dass wir aus biologischer Sicht erwarten, dass die Effekte des Medikamentes auf den CFTR-Kanal bei kleinen Kindern mindestens genauso gut sind wie bei älteren Menschen mit Mukoviszidose mit diesem Genotyp, man aber zunehmend in einen Bereich kommt, in dem es nicht mehr darum geht, schon eingetretene Schäden an den verschiedenen Organsystemen zu mildern, sondern in dem es darum geht, zu verhindern, dass diese Schäden überhaupt auftreten, und damit auch eine Verbesserung der Lebensqualität, der Lebenserwartung und der Teilhabe dieser Menschen in der Zukunft zu ermöglichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Stahl. – Frau Professor Dittrich, bitte.

Frau Prof. Dr. Dittrich (Mitglied des Bundesvorstands Mukoviszidose e. V.): Ich kann mich dem von der Kollegin Gesagten komplett anschließen. Ich möchte vielleicht hinzufügen: Es sind Kinder, die, wenn man jetzt die Mukoviszidose mit den über 2.000 beschriebenen Mutationen insgesamt betrachtet, zu der Gruppe derjenigen gehören, die schwerer betroffen sind. Bei nahezu allen Kindern – auch Frau Stahl hat das eben dargestellt –, sieht man, wenn man aufwändigere Untersuchungsbedingungen wie zum Beispiel Schichtbildgebung – das wird nur im Rahmen von Studien gemacht – wählt, bereits Veränderungen auch im Bereich der Lunge. Frau Stahl hat auch die Bauchspeicheldrüse angesprochen und gesagt, dass es Hinweise gibt, dass man bei diesen Kindern möglicherweise Bauchspeicheldrüsenfunktion erhalten kann, was natürlich für das Gesamtleben eine riesige Rolle spielt. Aber man wird bei vielen von diesen Kindern eben auch durch eine frühzeitige CFTR-Modulationstherapie Lungenfunktion erhalten können, und die Lungenfunktion ist ja bei nahezu allen Patienten dann der bestimmende Faktor für die Lebensqualität und auch für das Überleben.

Schließlich gibt es gute Daten, die zeigen, dass die Lungenentwicklung im Kindesalter nicht nur bei Mukoviszidose sehr stark vom Gedeihen, also von der Möglichkeit der Kinder,

zuzunehmen, abhängig ist, sodass man aufgrund der präsentierten Ergebnisse, die zeigen, dass es diesen Kindern unter der Therapie mit Orkambi möglich ist, deutlich besser zuzunehmen, auch davon ausgehen kann, dass die Lungenentwicklung, die einfach weichenstellend für das gesamte restliche Leben ist, auch deutlich besser verlaufen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Dittrich. – Ich habe gerade gesehen: Frau Professor Brinkmann ist nun auch zugeschaltet. Frau Brinkmann, haben Sie noch Ergänzungen zu dem, was Frau Stahl und Frau Dittrich gesagt haben?

Frau Prof. Dr. Brinkmann (Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V.): Vielen Dank. Ich entschuldige mich. – Das meiste ist jetzt, glaube ich, erwähnt worden. Ich denke, dass es ganz wichtig ist, dass das Wissen darum, dass eine frühe Behandlung der Manifestationen der zystischen Fibrose etwas ganz Wesentliches ist, unter anderem dazu geführt hat, dass man auch das Neugeborenen-Screening eingeführt hat. Die Idee war ja tatsächlich, dass wir diese Kinder so früh wie möglich identifizieren, weil wir eben wissen, dass wir ihnen ein deutlich längeres Leben und ein deutlich weniger eingeschränktes Leben ermöglichen können, wenn wir frühzeitig therapeutische Interventionen beginnen können. Das ist nun eine, die uns gerade in den älteren Altersgruppen schon sehr gut gezeigt hat, dass sie das kann. Wir wissen eben, wie gerade schon erläutert, dass, je früher man beginnt, es umso bessere Verläufe geben kann und geben wird. Deshalb ist das auch noch einmal das Plädoyer dafür, das gerade diesen ganz kleinen Kindern nicht vorzuenthalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Brinkmann. – Ich schaue jetzt in die Runde. Gibt es Fragen der „Bänke“ oder der Patientenvertretung? – Frau Schütt vom GKV-SV.

Frau Dr. Schütt (GKV-SV): Danke schön. – Ich habe nur eine Frage bezüglich der von der EMA beauftragten PAES-Studie. Wenn ich das dem EPAR richtig entnommen habe, sollen dort jetzt Kinder von einem bis zwei Jahren zusätzlich mitaufgenommen werden. Ursprünglich waren es ja, wenn ich mich recht entsinne, nur Kinder ab zwei bis fünf Jahren. Könnten Sie zu der Studie und dem Studiendesign und den zu erwartenden Ergebnissen etwas sagen? Das wäre sehr nett. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schütt. – Wer vom pU kann uns dazu ein Stück weit mitnehmen? – Frau Iloff.

Frau Dr. Iloff (Vertex Pharmaceuticals): Es wird für die Einjährigen eine Open Label Extension der aktuellen Zulassungsstudie geben, die gleichzeitig die PAES-Studie der EMA ist. Das wird in einem gemacht. Da werden Kinder ab einem Jahr eingeschlossen, die vorher die Zulassungsstudie durchgemacht haben. Aber es können auch unbehandelte Kinder in diese Studie eingeschlossen werden; sie durchlaufen dann diese Studie, um eben noch zusätzliche Daten zur Sicherheit für die Einjährigen zu generieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Iloff. – Frau Schütt, ist Ihre Frage damit beantwortet? Oder wollen Sie nachfassen?

Frau Dr. Schütt (GKV-SV): Habe ich Sie richtig verstanden? Sie sagten, dass dann auch unbehandelte Kinder als Vergleich eingeschlossen werden, für Vergleichsdatengenerierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Iloff.

Frau Dr. Iloff (Vertex Pharmaceuticals): Nein. Da habe ich mich ungünstig ausgedrückt. Es können auch Kinder eingeschlossen werden, die vorher nicht in der Zulassungsstudie waren; aber es wird keine Vergleichsgruppe geben. Es ist eine Sicherheitsstudie, die die Effekte von Lumacaftor/Ivacaftor langfristig untersuchen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schütt, ist das jetzt klar geworden?

Frau Dr. Schütt (GKV-SV): Okay. Dazu: Klar. – Nur, ich hatte dem EPAR entnommen, dass es eine Studie geben soll, in der auch eine Kontrolle mit dem natürlichen Verlauf im Zuge von Matching stattfinden soll. Können Sie mir dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Iloff.

Frau Dr. Iloff (Vertex Pharmaceuticals): Da müssten Sie mir eine Minute geben. Das würde ich gerne noch einmal verifizieren, damit ich Ihnen da nichts Falsches erzähle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann lasse ich Ihnen die Minute. – Währenddessen kann Frau Bickel die nächste Frage stellen. Vielleicht geht die ja an jemand anderen als Frau Iloff. Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel (KBV): Meine Frage geht auch an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich würde gerne erfahren, ob Kaftrio auch für diese Form der Mutation zugelassen werden soll. Das ist ja auch in Ihrem Portfolio.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kräss.

Frau Dr. Kräss (Vertex Pharmaceuticals): Vertex strebt an, die CF-Patienten bestmöglich zu versorgen. Für Kaftrio, unsere Dreifachkombination für diese Altersgruppe, läuft aktuell auch eine Studie, für die die Rekrutierung bereits gestartet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Bickel (KBV): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann kommen wir noch einmal zu Frau Iloff zurück, damit Sie uns die ausstehende Antwort auf die Frage von Frau Schütt geben kann.

Frau Dr. Iloff (Vertex Pharmaceuticals): Mir wäre da tatsächlich nichts bekannt. Meines Wissens nach ist eine Sicherheitsstudie geplant, um die Sicherheit zu überprüfen, aber keine gematchte Kontrolle, was in der Altersgruppe aber auch relativ schwierig darzustellen ist. Wir haben die Verlaufsdaten aus dem Register, mit denen man schön vergleichen kann, und da sieht man, wie unbehandelte Patienten und Patientinnen verlaufen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann kommen wir noch einmal zu Frau Schütt zurück. Frau Schütt, haben Sie weitere Fragen?

Frau Dr. Schütt (GKV-SV): Nein, ich habe keine weiteren Fragen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann blicke ich in die Runde: Haben die Patientenvertretung oder die „Bänke“ weitere Fragen? - Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Dr. Preukschat: Ich habe noch eine Frage. Wir haben ja hier leider weiterhin das Problem, dass wir für diese ganz kleinen Kinder keine vergleichenden Daten haben. Das hatten wir ja bisher glücklicherweise immer für die Patienten ab zwei Jahren. Ich habe aber gerade doch aufgehört, als von Daten aus dem Register zum natürlichen Verlauf die Rede war. Vielleicht könnten Sie noch einmal genauer ausführen, um welche Daten es sich handelt, ob diese in Zukunft veröffentlicht werden. Veröffentlicht sind sie ja anscheinend noch nicht; denn auch Sie haben ja jetzt mit Ihrer Suche nach Best Supportive Care keine Evidenz zu zVT gefunden und vorlegen können. Das würde uns interessieren. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Wer möchte antworten? – Frau Iloff.

Frau Dr. Iloff (Vertex Pharmaceuticals): Wir können aus den Registerdaten zur Behandlungsrealität vor der Zulassung von CFTR-Modulatoren gewisse Schlüsse ableiten. Aber natürlich ist das nicht vergleichbar mit dem jetzigen Status der Behandlungsrealität; denn dieser ist die Behandlung mit CFTR-Modulatoren. Da können wir nur noch einmal darauf hinweisen, dass ein früher Therapiebeginn einfach extrem entscheidend ist und die Kinder von

einer kausalen Therapie, von einem frühen Behandlungsbeginn mit einer kausalen Therapie extrem profitieren, was nicht vergleichbar ist mit einer Therapie, also mit einer Best Supportive Care wie der zVT in diesem Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Iloff. – Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Das ist schade; denn das wäre genau das, was uns interessieren würde. Es ist ja nicht so, dass diese Kinder zum Beispiel gar keine Symptomatik haben. Also man sieht ja auch bei der Anzahl der Patienten mit pulmonaler Exazerbation, wenn man auf das Rate Ratio guckt, dass durchaus 20 Prozent der Patienten symptomatisch sind. Das ist zum Beispiel vergleichbar mit den Angaben, die wir bei den Zwei- bis Fünfjährigen und den Sechs- bis Elfjährigen hatten. Da würden uns natürlich Ergebnisse aus einer unbehandelten Vergleichskohorte interessieren, wie wir sie ja auch zum Glück aus RCTs in der Vergangenheit immer zur Verfügung hatten. Aber das scheint dann ja leider nicht der Fall zu sein. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So sieht es aus. Danke schön für diese Anmerkung, Frau Preukschat. Der pU nimmt das, was Frau Preukschat gesagt hat, so zur Kenntnis. Sie haben gerade gesagt: Da ist nichts mehr zu erwarten. – Oder gibt es dazu noch Anmerkungen? – Nein. – Frau Professor Stahl, bitte.

Frau Prof. Dr. Stahl (FGM): Wir haben kürzlich Daten dazu veröffentlicht, wie der natürliche Verlauf bei Kindern in den ersten vier Lebensjahren, also im Alter von null bis vier Jahren, hinsichtlich der CF-Lungenerkrankung ist. Diese Daten umfassen die Rate an Exazerbationen und auch den Verlauf des Schweregrades anhand der strukturellen und funktionellen Veränderungen, die man mittels Kernspintomografie erheben kann. Da sieht man, dass es eben unter der Best-Supportive-Care-Therapie weiterhin zu einem Progress der Lungenerkrankung kommt, unabhängig davon, ob die Diagnosestellung des Kindes über Screening oder aufgrund klinischer Zeichen erfolgt ist, bei anhaltend geringer ausgeprägtem Krankheitsgrad in der gescreenten Gruppe. Ich denke, diese Daten kann man sich durchaus als Vergleich anschauen.

Zudem wäre es aus meiner Sicht auch möglich, aus dem Deutschen Mukoviszidose-Register Daten zu bestimmten Endpunkten zu bekommen. Diese sind natürlich bei kleinen Kindern im Mukoviszidose-Register nicht perfekt abgebildet. Aber auch Daten zu Exazerbationen aus den letzten Jahren kann man für eine vergleichende Einschätzung, wie der Verlauf ohne CFTR-Modulatoren mit relativ aktueller Best-Supportive-Care-Therapie ist, sicherlich bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Stahl. – Frau Preukschat, möchten Sie das kommentieren? Oder nehmen Sie das einfach zur Kenntnis?

Frau Dr. Preukschat: Vielen Dank für diese interessanten Informationen. Das würde ich jetzt einfach wieder zurückgeben an den pU und sagen, dass das natürlich genau die Daten wären, die wir bräuchten. Ich weiß nicht, warum diese Publikation in dieser Recherche jetzt nicht identifiziert wurde oder warum sie nicht vorgelegt wurde. Vielleicht ist sie auch noch zu aktuell. Aber das wären natürlich genau die Dinge, die uns interessieren würden. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchte der pU dazu etwas kommentieren? – Das sehe ich nicht. Dann lassen wir das so im Raum stehen.

Weitere Fragen? – Sehe ich auch nicht.

Dann würde ich Herrn Stemmer – ich vermute, Sie machen das – die Möglichkeit zur Zusammenfassung und die Gelegenheit für das letzte Wort geben.

Herr Dr. Stemmer (Vertex Pharmaceuticals): Vielen Dank. Ich bedanke mich auch für die letzten Anmerkungen. Wir werden das, was man sich da noch anschauen kann, sicherlich nachverfolgen.

Ich fand die Diskussion sehr spannend. Sie haben hervorgehoben, dass die Bedeutung der frühen Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor für die langfristige Verhinderung von Schäden nicht zu unterschätzen ist. Wir haben gesehen, dass die EMA in der Zulassung einen Evidenztransferansatz vorgenommen hat. Wir haben auch gesehen, dass der G-BA in frühen Verfahren in Bezug auf die zystische Fibrose und Lumacaftor/Ivacaftor diesen Ansatz gewählt hat. Wir erachten diesen Evidenztransferansatz deswegen auch in der vorliegenden Nutzenbewertung als sinnvoll und angebracht. Wir denken, dass die Bedeutung von Lumacaftor/Ivacaftor für die Patienten mit einem nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen sicherlich nicht überschätzt wird. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Stemmer, für diese aus Ihrer Sicht vorgenommene Zusammenfassung. – Herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt haben, und herzlichen Dank an Frau Professor Stahl, an Frau Professor Dittrich und an Frau Professor Brinkmann dafür, dass Sie uns Antworten gegeben haben.

Damit beende ich diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:57 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-121-z Lumacaftor/Ivacaftor

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Lumacaftor/Ivacaftor

zur Behandlung der zystischen Fibrose (Alter 1 bis < 2 Jahre)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Ggf. Ernährungsbezogene Maßnahmen, Unterstützung der Atemfunktion, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL)

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln nach § 35a SGB V

- D-793/D-794/D-795/D-796/D-797 Ivacaftor (nAWG; Beschluss 4.8.2022)
- D-773/D-774/D-775/D-776/D-777 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (nAWG; Beschluss 4.8.2022)
- D-733 Lumacaftor/Ivacaftor (Neubewertung nach Fristablauf; Beschluss vom 18.02.2022)
- D-690/D-688/D-686 Ivacaftor (nAWG; Beschluss 19.11.2021)
- D-689/D-687/D-685 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (nAWG; Beschluss 19.11.2021)
- D-623/D-624/D-619/D-605 Ivacaftor (nAWG; Beschluss 20.05.2021)
- D-608/D-609 Tezacaftor/Ivacaftor (nAWG; Beschluss 20.05.2021)
- D-586/587 Ivacaftor (nAWG; Beschluss 18.02.2021)
- D-584/D-585 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Beschluss 18.02.2021)
- D-555 Ivacaftor (nAWG; Beschluss 17.12.2020)
- D-552/D-553 Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung (Überschreitung 50 Mio. €); Beschluss 17.12.2020)
- D-500 Ivacaftor (nAWG; Beschluss am 04.06.2020)
- D-476 bis D-481 Ivacaftor (nAWG; Beschluss am 20.02.2020)
- D-431 Ivacaftor (nAWG; Beschluss am 20.02.2020)
- D-432 Lumacaftor/Ivacaftor (Beschluss am 15.08.2019)
- D-408 Tezacaftor/Ivacaftor (Beschluss vom 16.05.2019)
- D-339 Lumacaftor/Ivacaftor (nAWG; Beschluss vom 02.08.2018)
- D-204 Lumacaftor/Ivacaftor (Beschluss vom 02.06.2016)

	<ul style="list-style-type: none"> - D-200 Ivacaftor (nAWG; Beschluss vom 02.06.2016) - D-133 Ivacaftor (nAWG; Beschluss vom 19.02.2015) - D-034 Ivacaftor (Beschluss vom 07.02.2013)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lumacaftor/ Ivacaftor R07AX30 Orkambi	<p><u>Neues Anwendungsgebiet laut positive opinion:</u></p> <p>“Orkambi granules are indicated for the treatment of cystic fibrosis (CF) in patients aged 1 years and older who are homozygous for the F508del mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene”</p>
CFTR-Modulatoren	
Ivacaftor R07AX02 Kalydeco	<p>Kalydeco-Tabletten werden angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. • im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
	<p>• im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen haben. <i>[Stand FI: 01/2022]</i></p> <p>Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 4 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. <i>[Stand FI: 04/2022]</i></p>
Tezacaftor/ Ivacaftor R07AX31 Symkevi	Symkevi wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor-Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 6 Jahren , die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T. <i>[Stand FI: 11/2020]</i>
Lumacaftor/ Ivacaftor/ Elexacaftor R07AX32 Kaftrio	Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren , die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen. <i>[Stand FI: 01/2023]</i>
Antibiotika	
Ceftazidim J01DD02 Generisch	Ceftazidim wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern inklusive Neugeborenen (von Geburt an) bei Infektionen die untenstehend aufgelistet sind: - Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose [...] Bei der Wahl von Ceftazidim sollte sein antibakterielles Spektrum berücksichtigt werden, welches hauptsächlich auf aerobe Gramnegative Bakterien limitiert ist. Ceftazidim sollte gemeinsam mit anderen antibakteriellen Substanzen angewendet werden, wenn die mögliche Bandbreite der verursachenden Bakterien nicht vom Wirkspektrum von Ceftazidim abgedeckt wird. Offizielle Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Arzneimitteln sollten berücksichtigt werden. <i>[Stand FI Ceftazidim Kabi: 08/2015]</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Aztreonam J01DF01 Cayston®	Aztreonam wird angewendet zur suppressiven Behandlung chronischer Lungeninfektionen durch Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit Mukoviszidose (zystischer Fibrose, CF) ab einem Alter von 6 Jahren . Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. [Stand FI: 04/2019]
Ciprofloxacin J01MA02 Generisch	Ciprofloxacin ist indiziert für die Behandlung der folgenden Infektionen. Vor Beginn der Behandlung müssen die vorliegenden Informationen zu Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin besonders berücksichtigt werden. Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Erwachsene: Untere Atemwegsinfektionen verursacht durch Gramnegative Bakterien: - Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose oder bei Bronchiektasien Kinder und Jugendliche: Durch Pseudomonas aeruginosa verursachte bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose Die Behandlung sollte nur von einem in der Behandlung von zystischer Fibrose und/oder von schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen erfahrenen Arzt initiiert werden. [Stand FI Ciprobay®: 01/2019]
Levofloxacin J01MA12 Generisch	Levofloxacin ist zur Behandlung von chronischen Infektionen der Lunge durch Pseudomonas aeruginosa bei erwachsenen Patienten mit zystischer Fibrose (cystic fibrosis [CF], Mukoviszidose) angezeigt. Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. [Stand FI Quinsair®: 02/2019]
Colistimethat J01XB01 Generisch	ColistiFlex ist bei erwachsenen Patienten und Kindern mit zystischer Fibrose zur Behandlung chronischer pulmonaler Infekte indiziert, die durch Pseudomonas aeruginosa verursacht werden. Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten. [Stand FI ColistiFlex®: 08/2017]
Meronem J01D H02 Meronem®	Meronem ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 3 Monaten : - Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose [...] Für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten die offiziellen Leitlinien beachtet werden. [Stand FI: 08/2019]
Tobramycin J01GB01 Generisch	Zur Behandlung chronischer Infektionen der Lunge mit Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit Mukoviszidose ab einem Alter von 6 Jahren . Bramitob ist für die inhalative Anwendung bestimmt und nicht für eine parenterale Anwendung geeignet. Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten. Die Therapie sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Mukoviszidose eingeleitet werden. [Stand FI Bramitob®: 03/2019]

Sekretolytische Therapie

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Dornase alfa R05CB13 Pulmozyme®	Dornase alfa ist angezeigt zur Behandlung der cystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Patienten, die älter als 5 Jahre sind und deren forcierte Vitalkapazität (FVC) mehr als 40 % des Normalwertes beträgt. [Stand FI: 04/2017]
Mannitol R05CB16 Bronchitol®	Mannitol wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Erwachsenen ab 18 Jahren zusätzlich zum besten Therapiestandard. [Stand FI: 04/2019]
Carbocistein R05CB03 Transbronchin® Kapseln	Zur begleitenden Behandlung bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und Schleimtransport einhergehen. Aus FI 4.2. Dosierung nur für Erwachsene und Jugendliche ab dem 13. Lebensjahr . [Stand FI: 08/2006]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen Stand: 05/2023

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-121-z (Lumacaftor/Ivacaftor)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 25. Mai 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	61
3.3 Leitlinien.....	81
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	85
Referenzen.....	87

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CF	Cystische Fibrose, Mukoviszidose
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R)
FEV1	Forcierte Einsekundenkapazität
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LCI	lung clearance index
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
QoL	Quality of Life
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von Kindern im Alter von 1 bis < 2 Jahren mit Zystischer Fibrose (CF)

Hinweise zur Synopse:

- *Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.*
- *Bei der Auswahl der Evidenz für diese Synopse wurde neben den üblichen Kriterien zusätzlich angewendet: Es müssen Kinder (bis 14. Lebensjahr) in den Studienkollektiven SR/CRs enthalten sein und/ oder es muss für Kleinkinder eine spezifische (altersbezogene) Subgruppenanalyse vorliegen.*
- *Übersichtsarbeiten zu Physiotherapie und Ernährungstherapie wurden nicht eingeschlossen.*

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Zystische Fibrose* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 10.05.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 642 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 14 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Skilton M et al., 2019 [8].

Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis.

Fragestellung

To evaluate the effects of CFTR potentiators on clinically important outcomes in children and adults with CF.

Population:

- children or adults with CF

Intervention/Komparator:

- CFTR potentiators to placebo or another intervention

Endpunkte:

- Survival, QoL, FEV1, adverse events, hospitalisation, nutrition, growth, etc.

Recherche/Suchzeitraum:

- The Cochrane Cystic Fibrosis Trials Register, compiled from electronic database searches and handsearching of journals and conference abstract books.
- Also searched the reference lists of relevant articles, reviews and online clinical trial registries. Last search: 21 November 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five RCTs (447 participants with different mutations) lasting from 28 days to 48 weeks, all assessing the CFTR potentiator ivacaftor.

Charakteristika der Population:

- All 447 participants in the included trials had a confirmed diagnosis of CF. The F508del trial examined the effect of ivacaftor on people homozygous for the F508del mutation (class II mutation) (DISCOVER 2011). In the three G551D trials (class III mutation), participants were required to possess at least one G551D-CFTR allele (Accurso 2010; ENVISION 2013; STRIVE 2011). The R117H trial required participants to have at least one R117H-CFTR allele (KONDUCT 2015).
- Two trials recruited participants aged 12 years and older (DISCOVER 2011; STRIVE 2011); participants in the F508del trial had a mean age of 25.5 years (DISCOVER 2011) and participants in the adult G551D trial had a mean age of 23.2 years (STRIVE 2011). The phase 2 G551D trial recruited participants aged 18 years and over and participants had a median 21 age of years (Accurso 2010). The paediatric phase 3 G551D trial enrolled participants aged 6 to 11 years of age and participants had a mean age of 8.9 years (ENVISION 2013). The R117H trial recruited those over 6 years of age and participants had a mean age of 31 years (KONDUCT 2015).

Qualität der Studien:

- The quality of the evidence was moderate to low, mainly due to risk of bias (incomplete outcome data and selective reporting) and imprecision of results, particularly where few individuals experienced adverse events. Trial design was generally well-documented. All trials were industry-sponsored and supported by other non-pharmaceutical funding bodies.

Studienergebnisse:

- **F508del (class II) (140 participants)**
 - One 16-week trial reported no deaths, or changes in quality of life (QoL) or lung function (either relative or absolute change in forced expiratory volume in one second (FEV1) (moderate-quality evidence). Pulmonary exacerbations and cough were the most reported adverse events in ivacaftor and placebo groups, but there was no difference between groups (low-quality evidence); there was also no difference between groups in participants interrupting or discontinuing treatment (low-quality evidence). Number of days until the first exacerbation was not reported, but there was no difference between groups in how many participants developed pulmonary exacerbations. There was also no difference in weight. Sweat chloride concentration decreased, mean difference (MD) -2.90 mmol/L (95% confidence interval (CI) -5.60 to -0.20).
- **G551D (class III) (238 participants)**
 - The 28-day phase 2 trial (19 participants) and two 48-week phase 3 trials (adult trial (167 adults), paediatric trial (52 children)) reported no deaths. QoL scores (respiratory domain) were higher with ivacaftor in the adult trial at 24 weeks, MD 8.10 (95% CI 4.77 to 11.43) and 48 weeks, MD 8.60 (95% CI 5.27 to 11.93 (moderate-quality evidence). The adult trial reported a higher relative change in FEV1 with ivacaftor at 24 weeks, MD 16.90% (95% CI 13.60 to 20.20) and 48 weeks, MD 16.80% (95% CI 13.50 to 20.10); the paediatric trial reported this at 24 weeks, MD 17.4% (P < 0.0001) (moderate-quality evidence). These trials demonstrated absolute improvements in FEV1 (% predicted) at 24 weeks, MD 10.80% (95% CI 8.91 to 12.69) and 48 weeks, MD 10.44% (95% CI 8.56 to 12.32). The phase 3 trials reported increased cough, odds ratio (OR) 0.57 (95% CI 0.33 to 1.00) and episodes of decreased pulmonary function, OR 0.29 (95% CI 0.10 to 0.82) in the placebo group; ivacaftor led to increased dizziness in adults, OR 10.55 (95% CI 1.32 to 84.47). There was no difference between groups in participants interrupting or discontinuing treatment (low-quality evidence). Fewer participants taking ivacaftor developed serious pulmonary exacerbations; adults taking ivacaftor developed fewer exacerbations (serious or not), OR 0.54 (95% CI 0.29 to 1.01). A higher proportion of participants were exacerbation-free at 24 weeks with ivacaftor (moderate-quality evidence). Ivacaftor led to a greater absolute change from baseline in FEV1 (% predicted) at 24 weeks, MD 10.80% (95% CI 8.91 to 12.69) and 48 weeks, MD 10.44% (95% CI 8.56 to 12.32); weight also increased at 24 weeks, MD 2.37 kg (95% CI 1.68 to 3.06) and 48 weeks, MD 2.75 kg (95% CI 1.74 to 3.75). Sweat chloride concentration decreased at 24 weeks, MD -48.98 mmol/L (95% CI -52.07 to -45.89) and 48 weeks, MD -49.03 mmol/L (95% CI -52.11 to -45.94).
- **R117H (class IV) (69 participants)**

- One 24-week trial reported no deaths. QoL scores (respiratory domain) were higher with ivacaftor at 24 weeks, MD 8.40 (95% CI 2.17 to 14.63), but no relative changes in lung function were reported (moderate-quality evidence). Pulmonary exacerbations and cough were the most reported adverse events in both groups, but there was no difference between groups; there was no difference between groups in participants interrupting or discontinuing treatment (low-quality evidence). Number of days until the first exacerbation was not reported, but there was no difference between groups in how many participants developed pulmonary exacerbations. No changes in absolute change in FEV1 or weight were reported. Sweat chloride concentration decreased, MD -24.00 mmol/L (CI 95% -24.69 to -23.31).

Fazit der Autoren

The F508del trial demonstrated no evidence to support the use of ivacaftor in those with the F508del mutation (DISCOVER 2011). The two G551D phase 3 trials demonstrated a clinically relevant impact of ivacaftor on outcomes at 24 and 48 weeks in children (over six years of age) and adults with cystic fibrosis (CF) and the G551D mutation (ENVISION 2013; STRIVE 2011). The R117H trial demonstrated an improvement in the respiratory domain of the CFQ-R but no improvement in respiratory function (KONDUCT 2015). These trials were judged to have a moderate risk of bias.

Smith S et al., 2018 [10].

Inhaled antibiotics for pulmonary exacerbations in cystic fibrosis.

Fragestellung

To determine if treatment of pulmonary exacerbations with inhaled antibiotics in people with cystic fibrosis improves their quality of life, reduces time off school or work and improves their long-term survival.

Methodik

Population:

- Children and adults with CF who are diagnosed with having a pulmonary exacerbation

Intervention/Komparator:

- any inhaled antibiotic

Endpunkte:

- QoL, Lung function (spirometry), Need for hospital admission, Need for additional antibiotics, Time to next pulmonary exacerbation, Weight, Adverse effects, etc.

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Cystic Fibrosis Group's Cystic Fibrosis Trials Register. Date of the last search: 03 October 2018.
- ClinicalTrials.gov, the Australia and New Zealand Clinical Trials Registry and WHO ICTRP for relevant trials. Date of last search: 09 October 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

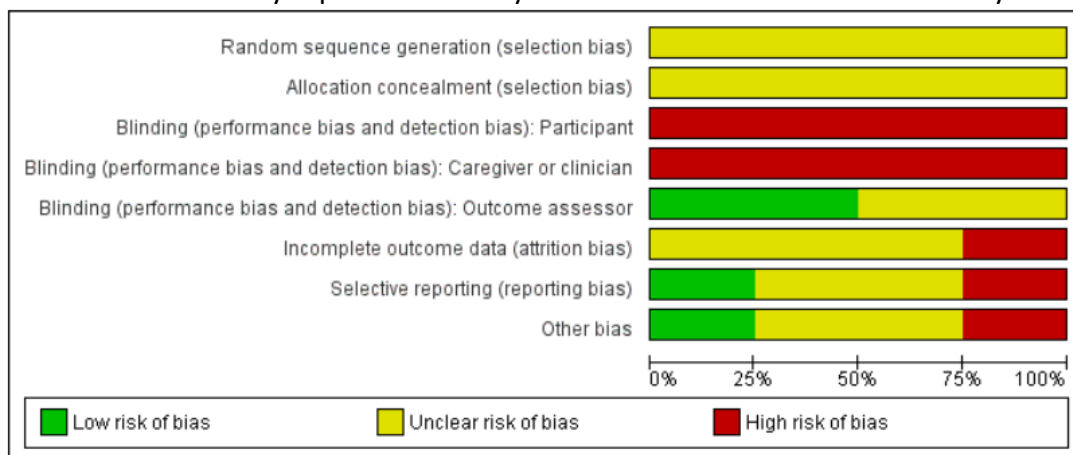
Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien & Charakteristika der Population:

- Four trials with 167 participants are included in the review. Two trials (77 participants) compared inhaled antibiotics alone to intravenous antibiotics alone and two trials (90 participants) compared a combination of inhaled and intravenous antibiotics to intravenous antibiotics alone. In all trials the inhaled antibiotics were compared to the same antibiotics given intravenously. The numbers of participants in each trial ranged from 18 to 62.

Qualität der Studien:

- Risk of bias was difficult to assess in most trials, but for all trials we judged there to be a high risk from lack of blinding and an unclear risk with regards to randomisation. Results were not fully reported and only limited data were available for analysis.



Studienergebnisse:

- Inhaled antibiotics alone versus intravenous antibiotics alone
 - Only one trial (n = 18) reported a perceived improvement in lifestyle (quality of life) in both groups (very low-quality of evidence).
 - Two trials measured lung function, but there was no difference reported between treatment groups (very low-quality evidence).
 - One trial (n = 18) reported no difference in the need for additional antibiotics and the second trial (n = 59) reported on the time to next exacerbation. In neither case was a difference between treatments identified (both very low-quality evidence).
 - The single trial (n = 18) measuring adverse events and sputum microbiology did not observe any in either treatment group for either outcome (very low-quality evidence).
- Inhaled antibiotics plus intravenous antibiotics versus intravenous antibiotics alone
 - Two trials measured lung function, but found no difference between groups in forced expiratory volume in one second (one trial, n = 28, very low-quality evidence) or vital capacity (one trial, n = 62).
 - Neither trial reported on the need for additional antibiotics or the time to the next exacerbation; however, one trial (n = 28) reported on hospital admissions and found no difference between groups.
 - Two trials reported no difference between groups in adverse events (very low-quality evidence) and one trial (n = 62) reported no difference in the emergence of antibiotic-resistant organisms (very low-quality evidence).

Fazit der Autoren

There is little useful high-level evidence to judge the effectiveness of inhaled antibiotics for the treatment of pulmonary exacerbations in people with cystic fibrosis. The included trials were not sufficiently powered to achieve their goals. Hence, we are unable to demonstrate whether one treatment was superior to the other or not. Further research is needed to establish whether inhaled tobramycin may be used as an alternative to intravenous tobramycin for some pulmonary exacerbations.

Kommentare zum Review

- Sowohl Kinder als auch Erwachsene in den Studien. Keine separaten Analysen.

Frost F et al., 2021 [2].

Antibiotic therapy for chronic infection with *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis

Fragestellung

The objective of this review is to assess the effects of long-term oral and inhaled antibiotic therapy targeted against chronic BCC lung infections in people with CF. The primary objective is to assess the efficacy of treatments in terms of improvements in lung function and reductions in exacerbation rate. Secondary objectives include quantifying adverse events, mortality and changes in quality of life associated with treatment.

Methodik

Population:

- people with CF and chronic BCC infection

Intervention:

- Long-term (defined as a period of eight weeks or more) antibiotics (all agents, doses and regimens) via either the inhaled or oral route

Komparator:

- no treatment, placebo, another antibiotic agent, another mode of delivery, or another dose or regimen of the same antibiotic

Endpunkte:

- Primary outcomes
 1. Lung function a. forced expiratory volume in one second (FEV1) i. absolute change in volumes, % predicted or both ii. relative change in volumes, % predicted or both
 2. Pulmonary exacerbations a. time to next exacerbation b. hospitalisations c. exacerbation rate d. IV antibiotic use
 3. Adverse events a. mild: transient event, no treatment change, e.g. rash, nausea, diarrhoea
b. moderate: treatment discontinued, e.g. nephrotoxicity, ototoxicity, hepatitis, visual impairment
c. severe: causing hospitalisation or death
- Secondary outcomes

1. Mortality
2. QoL a. validated QoL score, e.g. CFQ-R Respiratory Symptom Score (RSS)
3. BCC culture a. sputum density of BCC
4. Changes in inflammatory markers a. sputum or bronchoalveolar lavage (BAL) samples b. serum or blood

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Cystic Fibrosis Trials Register, compiled from electronic database searches and handsearching of journals and conference abstract books. We also searched online trial registries and the reference lists of relevant articles and reviews.
- Date of last search: 12 April 2021.

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE, Cochrane RoB

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=1

Charakteristika der Population/Studien:

- (100 participants) which lasted 52 weeks comparing continuous inhaled aztreonam lysine (AZLI) and placebo in a double-blind RCT for 24 weeks, followed by a 24-week open-label extension and a four-week follow-up period. The average participant age was 26.3 years, 61% were male and average lung function was 56.5% predicted.

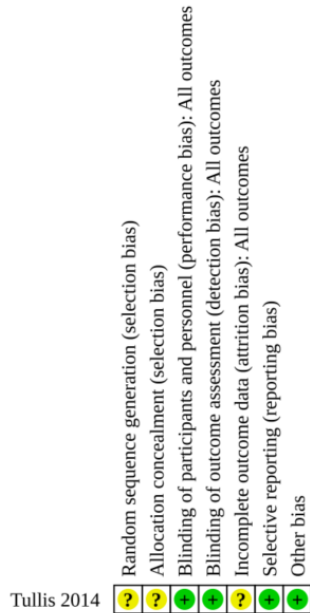
Characteristics of included studies *[ordered by study ID]*

Tullis 2014

<i>Study characteristics</i>	
Methods	RCT Conducted in 35 centres (USA: 34; Canada:1 (Feb 2010 - Sept 2011))
Participants	100 participants (48 given AZLI treatment; 52 given placebo) Eligible participants ≥ 6 years of age had documented CF and chronic infection with <i>Burkholderia</i> spp. 61 participants were male
Interventions	24 weeks of continuous treatment with 75 mg inhaled AZLI (3 times a day) or placebo
Tullis 2014 <i>(Continued)</i>	
	Followed by a 24-week extension period of open-label AZLI treatment for all participants (weeks 24 - 48); and a 4-week follow-up period (weeks 48 - 52)
Outcomes	Primary outcome was change in lung function (FEV ₁) at 24 weeks Secondary outcomes included: number of respiratory exacerbations requiring IV, oral or inhaled antibiotics (or both); number of respiratory hospitalisations; AUC _{ave} through week 24 for CF Questionnaire-Revised (CFQ-R) Respiratory Symptoms scores; time to respiratory exacerbation requiring IV, oral or inhaled antibiotics (or both); and adverse events
Notes	The study was funded by Gilead Sciences

Qualität der Studien:

- Overall quality of evidence was considered to be moderate across all outcomes, which means further research is likely to have an important impact on results.



Studienergebnisse:

- The only study included in this review found inhaled aztreonam had no beneficial effect on lung function or rates of chest infections in people with cystic fibrosis and *Burkholderia cepacia* complex infection. There was no difference between groups in relation to the average time to the next exacerbation or the number of people hospitalised for an exacerbation. Overall adverse events were similar between groups and with regards to other outcomes assessed, there was no difference between treatment groups for mortality, quality of life or sputum density. More research is needed to establish if other inhaled antibiotics may be useful.

SUMMARY OF FINDINGS

Summary of findings 1. Summary of findings - AZLI compared with placebo for chronic *Burkholderia cepacia* complex infection in people with CF

AZLI compared with placebo for chronic *Burkholderia cepacia* complex infection in people with CF

Patient or population: adults and children with CF

Settings: CF treatment centres across North America

Intervention: AZLI for inhalation 75 mg three times a day via nebuliser for 24 weeks

Comparison: placebo, three times a day via nebuliser for 24 weeks

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	AZLI				
Relative change in FEV ₁ % predicted	The mean change in FEV ₁ (% predicted) in the control group was -0.75%	The mean change in FEV ₁ (% predicted) in the intervention group was 0.91% higher (3.15% lower to 4.97% higher)	NA	99 (1 study)	⊕⊕⊕⊙ Moderate^a	
Days to next exacerbation	See comment		NA	100 (1 study)	⊕⊕⊕⊙ Moderate^a	Median days to next exacerbation in the control group was 75 days. Median days to next exacerbation in the intervention group was 24 days lower.
Participants hospitalised for respiratory exacerbation	400 per 1000	352 per 1000 (212 to 580)	RR 0.88 (95% CI 0.53 to 1.45)	100 (1 study)	⊕⊕⊕⊙ Moderate^a	
Any AEs	904 per 1000	976 per 1000 (886 to 1076)	RR 1.08 (95% CI 0.98 to 1.19)	100 (1 study)	⊕⊕⊕⊙ Moderate^a	Wheeze was more frequent in the AZLI group compared to placebo but groups were otherwise well matched.
Mortality	There were 0 deaths in the placebo group	There were 2 deaths in the intervention arm	RR 5.41 (95% CI 0.27 to 109.87)	100 (1 study)	⊕⊕⊕⊙ Moderate^a	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

AE: adverse event; **AZLI:** aztreonam lysine for inhalation; **CF:** cystic fibrosis; **CI:** confidence interval; **FEV₁:** forced expiratory volume in one second; **RR:** risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate certainty: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low certainty: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low certainty: we are very uncertain about the estimate

^a Downgraded once due to imprecision of results (small sample size and subsequent wide CIs)

Anmerkung/Fazit der Autoren

We found insufficient evidence from the literature to determine an effective strategy for antibiotic therapy for treating chronic BCC infection.

Kommentar zum Review

Anteil von Kindern an allen Studienteilnehmenden nicht dargestellt. Keine Subgruppenanalysen

Yang C, Montgomery M, 2021 [14].

Dornase alfa for cystic fibrosis (Review)

Fragestellung

To determine whether the use of dornase alfa in cystic fibrosis is associated with improved mortality and morbidity compared to placebo or other medications that improve airway clearance, and to identify any adverse events associated with its use.

Methodik

Population:

- Children and adults, of any age, with CF diagnosed clinically and by sweat or genetic testing. Participants with all stages of lung disease were included.

Intervention:

- Dornase alfa administered at any dose, using any nebuliser, at any frequency and for any duration

Komparator:

- other medications that are adjuncts to airway clearance (typically hyperosmotic agents such as hypertonic saline or mannitol)

Endpunkte:

- Primary outcomes
 1. Changes in lung function from baseline a. forced expiratory volume at one second (FEV1) b. forced vital capacity (FVC) c. lung clearance index (LCI) d. forced expiratory volume at 0.5 seconds (FEV0.5)
 2. Change from baseline in quality of life (QoL)
 3. Mean number of exacerbations
- Secondary outcomes
 1. Number of deaths
 2. Number of days treatment with intravenous (IV) antibiotics
 3. Number of days treatment with oral antibiotics
 4. Number of days in hospital due to respiratory exacerbations
 5. Change in weight from baseline
 6. Number of adverse events such as alteration in voice, haemoptysis, bronchospasm
 7. Cost (including indirect costs of therapy)

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Trials Register which comprises references identified from comprehensive electronic database searches, handsearching relevant journals and abstracts from conferences
- 12 October 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane tool for this as described in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins 2011).

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=19

Charakteristika der Population/Studien:

Three papers analysed the healthcare costs of using dornase alfa (Menzin 1996; Oster 1995; von der Schulenburg 1995) using the data from the included Fuchs trial (Fuchs 1994). Three trials were available in abstract form only (Adde 2004; Castile 2009; Dodd 2000); but the remaining included trials were published as full papers.

15 trials (n = 2447) compared dornase alfa to placebo or no dornase alfa treatment (Amin 2011; Castile 2009; Dodd 2000; Frederiksen 2006; Fuchs 1994; Laube 1996; McCoy 1996; Paul 2004; Quan 2001; Ramsey 1993; Ranasinha 1993; Robinson 2000; Robinson 2005; Shah 1995a; Wilmott 1996). One trial (n = 48) compared daily dornase alfa to hypertonic saline and to alternate day dornase alfa (Suri 2001), and two trials (n = 32) compared dornase alfa to hypertonic saline (Adde 2004; Ballmann 2002). The remaining trial (n = 38) compared dry powder mannitol to dornase alfa and to a combination of both drugs (Minasian 2010).

Dornase alfa versus placebo or no dornase alfa treatment

There were 15 trials (n = 2447) included in this comparison (Amin 2011; Castile 2009; Dodd 2000; Frederiksen 2006; Fuchs 1994; Laube 1996; McCoy 1996; Paul 2004; Quan 2001; Ramsey 1993; Ranasinha 1993; Robinson 2000; Robinson 2005; Shah 1995a; Wilmott 1996).

- Trial design

Most of these trials were of parallel design, but we included four trials of cross-over design (Amin 2011; Castile 2009; Dodd 2000; Robinson 2000). Amin used two four-week treatment periods with a four-week washout period (Amin 2011); Castile used six-month treatment periods with no washout although only data for the first period was available (Castile 2009); Dodd had two-week treatment periods with a seven-day washout period (Dodd 2000); and Robinson used seven-day treatment periods with a two-week washout (Robinson 2000). The duration of the trials varied from six days (Laube 1996) to three years (Paul 2004) (Table 1). Duration of treatment was less than or equal to one month in eight trials (Amin 2011; Dodd 2000; Laube 1996; Ramsey 1993; Ranasinha 1993; Robinson 2000; Shah 1995a; Wilmott 1996), three months in one trial (McCoy 1996), six months in two trials (Castile 2009; Fuchs 1994), one year in two trials (Frederiksen 2006; Robinson 2005), two years in one trial (Quan 2001) and three years in one trial (Paul 2004).

The size of trials varied from 19 participants (Amin 2011) to 968 participants (Fuchs 1994).

- Participants

Four trials included adults only (Dodd 2000; Laube 1996; Ranasinha 1993; Robinson 2000). Four trials included children only; one trial enrolled children aged six to 10 years (Quan 2001), two trials enrolled participants aged six to 18 years (Amin 2011; Robinson 2005) and the remaining trial recruited infants with a mean (SD) age of 42 (32) weeks (Castile 2009). Seven trials included mixed adult and paediatric populations. One trial included participants aged one year and over (Frederiksen 2006), four trials included participants aged five years or older (Fuchs 1994; Paul 2004; Shah 1995a; Wilmott 1996), one trial included participants aged seven years or older (McCoy 1996) and a further trial included participants aged eight years or older (Ramsey 1993).

All trials except for one included participants with stable lung disease; only Wilmott looked at the effects of dornase alfa during treatment for a respiratory exacerbation (Wilmott 1996).

Severity of lung disease varied across the trials. Two trials recruited only participants with severe lung disease (FVC less than 40% predicted) (McCoy 1996; Shah 1995a). Five trials studied participants who had mild to moderate disease (FVC greater than 35% to 40% predicted) (Fuchs 1994; Quan 2001; Ramsey 1993; Ranasinha 1993; Wilmott 1996). One trial looked at participants with moderate disease (FVC between 35% and 75% predicted) (Laube 1996). Three trials included participants with mild lung disease, defined as FVC greater than or equal to 85% in one trial (Robinson 2005), or FEV1 greater than 80% in two trials (Amin 2011; Paul 2004). Three trials did not report information on severity of disease (Castile 2009; Dodd 2000; Frederiksen 2006). The participants in the Castile trial were all infants, so this information would not be available and the abstract simply stated that the participants were all clinically well.

- Interventions

The dose and frequency of dornase alfa received by participants varied. Six trials used 2.5 mg dornase alfa twice daily in the treatment group (Laube 1996; Paul 2004; Ranasinha 1993; Robinson 2000; Shah 1995a; Wilmott 1996). Seven trials used used 2.5 mg dornase alfa once daily (Amin 2011; Castile 2009; Dodd 2000; Frederiksen 2006; McCoy 1996; Quan 2001; Robinson 2005). Ramsey gave three different doses of dornase alfa as a twice-daily regimen: 0.6 mg; 2.5 mg; and 10 mg (Ramsey 1993). Fuchs administered a dose of 2.5 mg dornase alfa either once or twice daily (Fuchs 1994).

In two trials the placebo used was normal saline solution (Dodd 2000; Robinson 2005), six trials stated that the placebo used was excipient alone (Fuchs 1994; Laube 1996; Ranasinha 1993; Shah 1995a; Wilmott 1996; Robinson 2000) and five trials stated that a placebo was used but did not give a formal definition (Amin 2011; Castile 2009; McCoy 1996; Quan 2001; Ramsey 1993).

- Outcomes

All trials assessed lung function parameters (FEV1 % predicted, FVC % predicted) with one trial examining FEV0.5 in infants (Castile 2009). Three trials assessed QoL; however, only one trial used a validated measure (CFQ-R) (Amin 2011). None of the trials reported respiratory exacerbations expressed as mean number per period of follow up. Adverse events and deaths were reported in nine trials (Amin 2011; Castile 2009; Fuchs 1994; McCoy 1996; Quan 2001; Ramsey 1993; Ranasinha 1993; Shah 1995a; Wilmott 1996). One trial reported on the use of IV antibiotics and the days in hospital (McCoy 1996), one trial reported the number of days of antibiotics but did not specify the route of administration (Castile 2009) and one trial reported on weight (Quan 2001).

Qualität der Studien:

The quality of evidence from the trials comparing dornase alfa to placebo or no treatment was moderate to high for lung function results, but only one trial reported any changes in quality of life so the evidence for this outcome is limited.

Also, there were few trials comparing different treatment schedules of dornase alfa (e.g. once a day versus twice a day) or comparing dornase alfa to other medications which help with clearing secretions, so current evidence from these trials is limited and of low quality.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Adde 2004	+	?	-	?	+	+
Amin 2011	+	+	+	?	+	+
Ballmann 2002	?	?	-	?	+	+
Castile 2009	?	?	+	-	?	?
Dodd 2000	?	?	+	?	+	-
Frederiksen 2006	?	?	?	?	+	+
Fuchs 1994	?	?	+	+	?	+
Laube 1996	?	?	+	+	+	+
McCoy 1996	?	?	+	+	?	+
Minasian 2010	+	?	-	+	+	+
Paul 2004	?	?	+	+	+	+
Quan 2001	+	+	+	+	?	+
Ramsey 1993	?	?	+	+	?	+
Ranasinha 1993	+	+	+	?	+	+
Robinson 2000	?	?	+	+	+	+
Robinson 2005	?	?	+	+	+	+
Shah 1995a	?	?	+	+	+	+
Suri 2001	+	+	-	+	+	+
Wilmott 1996	?	?	+	+	?	?

Studienergebnisse:

Dornase alfa compared to placebo or no treatment

We found that dornase alfa probably improves lung function within one month when compared to a placebo or no treatment and this improvement was also seen in longer trials lasting from six months to two years (eight trials; 1708 participants). There were also fewer

pulmonary exacerbations (flare up of lung inflammation) in these longer trials. One trial found that the cost savings from dornase alfa offset 18% to 38% of the medication costs. Dornase alfa - daily versus alternate day One trial (43 children) found no differences between treatment schedules for lung function, quality of life or pulmonary exacerbations. Dornase alfa compared to other medications that improve airway clearance

The results from trials comparing dornase alfa to hypertonic saline or mannitol were mixed. One trial (43 children) showed a greater improvement in lung function with dornase alfa compared to hypertonic saline and one trial (23 participants) reported no difference in lung function between dornase alfa and mannitol or dornase alfa and dornase alfa plus mannitol. In one trial (23 participants) quality of life scores were better with dornase alfa alone than with dornase alfa plus mannitol; other drug comparisons found no difference between treatments for quality of life. No trials in any comparison of treatments reported any difference between groups in the number of pulmonary exacerbations.

Overall, no serious side effects were reported, with only rash and a change in voice seen more frequently in those people taking dornase alfa. However, it is not definitively clear from the current evidence if dornase alfa is better than other medications such as hypertonic saline or mannitol.

SUMMARY OF FINDINGS

Summary of findings 1. Dornase alfa versus placebo or no dornase alfa treatment

Dornase alfa compared with placebo or no dornase alfa treatment for cystic fibrosis

Patient or population: Adults and children with cystic fibrosis

Settings: Outpatients

Intervention: Dornase alfa

Comparison: Placebo or no treatment

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo or no dornase alfa treatment	Dornase alfa				
Relative mean percentage change in FEV₁ (% predicted) at 3 months	The relative mean percentage change in FEV ₁ (% predicted) was 2.10	The relative mean percentage change in FEV ₁ (% predicted) was 7.30 higher (4.04 higher to 10.56 higher)	NA	320 (1 study) ¹	⊕⊕⊕⊖ moderate ²	
Relative mean percentage change in FEV₁ (% predicted) at 6 months	The relative mean percentage change in FEV ₁ (% predicted) was 0.00	The relative mean percentage change in FEV ₁ (% predicted) was 5.80 higher (3.99 higher to 7.61 higher)	NA	647 (1 study) ¹	⊕⊕⊕⊕ high ³	Result presented from once-daily dornase alfa group. Significant benefit for dornase alfa also present in twice-daily dornase alfa group
Relative mean percentage change in FVC (% predicted) at 3 months	The relative mean percentage change in FVC (% predicted) was 7.30	The relative mean percentage change in FVC (% predicted) was 5.10 higher (1.23 higher to 8.97 higher)	NA	318 (1 study) ⁴	⊕⊕⊕⊖ moderate ²	

Relative mean percentage change in FVC (% predicted) at 6 months	See comment	See comment	MD 3.80 (2.62 to 4.98)	647 (1 study) ¹	⊕⊕⊕⊕ high ³	Mean difference between groups only presented. Result presented from once-daily dornase alfa group. Significant benefit for dornase alfa also present in twice-daily dornase alfa group
Change in quality of life - CFQ-R respiratory at 1 month	See comment	See comment	MD 0.84 (-10.74 to 12.42)	19 (1 cross-over study) ⁵	⊕⊕⊕⊕ low ^{6,7}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa daily. Participants received both interventions in cross-over design.
Change in quality of life - CFQ-R respiratory (parent) at 1 month	See comment	See comment	MD 9.78 (-2.58 to 22.14)	19 (1 cross-over study) ⁵	⊕⊕⊕⊕ low ^{6,7}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa daily. Participants received both interventions in cross-over design.
Number of people experiencing exacerbations at up to 2 years	252 per 1000	196 per 1000 (156 to 242)	RR 0.78 (0.62 to 0.96)	1157 (3 studies) ⁸	⊕⊕⊕⊕ moderate ⁹	RR <1 indicates an advantage for dornase alfa.

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Assumed and corresponding risk not calculated for quality of life. Relative effect and 95% CI presented is adjusted for the cross-over design of the study
CI: confidence interval; **RR**: risk ratio **MD**: mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

1. Additionally four trials included in analysis at one month showed a significant advantage to dornase alfa over placebo or no dornase alfa treatment (Laube 1996; Ramsey 1993; Ranasinha 1993; Shah 1995a). Three studies not included in pooled analysis showed no difference between groups in relative FEV₁(L) (Robinson 2000) and relative FEV₁ (% predicted) (Wilmott 1996) or absolute FEV₁ (% predicted) (Amin 2011) at one month. At one year, one study showed a significant advantage to dornase alfa over placebo or no dornase alfa treatment (Frederiksen 2006) and one study showed no difference between treatments (Robinson 2005). At one year, one study showed a significant advantage to dornase alfa over placebo or no dornase alfa treatment (Quan 2001) and at three years, one study showed no significant difference between treatments (Paul 2004).
2. Downgraded due to indirectness: participants in McCoy 1996 had severe lung disease (FVC below 40%).
3. No evidence of imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias or serious risk of bias.

4. Additionally four trials included in analysis at one month (Laube 1996; Ramsey 1993; Ranasinha 1993; Shah 1995a) showed a significant advantage to dornase alfa over placebo or no dornase alfa treatment. One study not included in pooled analysis showed a significant advantage in relative FVC (L) to dornase alfa over placebo or no dornase alfa treatment (Robinson 2000) and one study showed no significant difference in absolute FVC (% predicted) between groups (Amin 2011) at one month. No significant difference was found between groups at one year (Robinson 2005) and at two years (Quan 2001).
5. Additionally, four studies reported quality of life data which could not be included in pooled analysis. Wilmott 1996 showed no difference between groups in CFQ-R. Ramsey reported that the frequency and magnitude of improvement across all quality of life questions was greater among participants receiving dornase alfa (Ramsey 1993). Ranasinha reported significant improvements in overall well-being and significant improvements in general well-being, cough frequency and chest congestion (Ranasinha 1993) and Fuchs reported significant improvements in well-being score and dyspnoea score on dornase alfa compared to placebo (Fuchs 1994).
6. Downgraded once for lack of applicability: Amin included children only so results are not applicable to adults (Amin 2011).
7. Downgraded once for imprecision: wide confidence intervals around the effect size due to limited sample size of the trial.
8. Additionally, one study reported an age-adjusted RR of having more than one respiratory exacerbation, but these data were not included in the pooled analysis (McCoy 1996). No significant difference was found between dornase alfa and control.
9. Downgraded once as data from one cross-over trial was analysed as parallel data (Amin 2011), which is a conservative approach.

Summary of findings 2. Dornase alfa daily versus alternate days

Dornase alfa daily compared with dornase alfa on alternate days for cystic fibrosis

Patient or population: Children with cystic fibrosis

Settings: Outpatients

Intervention: Dornase alfa daily

Comparison: Dornase alfa alternate days

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Dornase alfa alternate days	Dornase alfa daily				
Mean relative percentage change in FEV ₁ (L) at 3 months	See comment	See comment	MD 2.00 (-5.00 to 9.00)	43 (1 cross-over study)	⊕⊕⊕⊕ low^{1,2}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa daily. Participants received both interventions in cross-over design.
Mean relative percentage in FVC (L) at 3 months	See comment	See comment	MD 0.03 (-0.06 to 0.12)	43 (1 cross-over study)	⊕⊕⊕⊕ low^{1,2}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa daily.

						Participants received both interventions in cross-over design.
Mean relative percentage in quality of life score at 3 months	See comment	See comment	MD 0.01 (-0.02 to 0.04)	43 (1 cross-over study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,2}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa daily. Participants received both interventions in cross-over design.
Number of pulmonary exacerbations at 3 months	17 exacerbations	18 exacerbations	NA (see comment)	43 (1 cross-over study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,2}	No difference was found in the number of pulmonary exacerbations (no statistical comparison made)

*Assumed and corresponding risk not calculated lung function and quality of life. Relative effect and 95% CI presented is adjusted for the cross-over design of the study.
CI: confidence interval; MD: mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

1. Downgraded once for lack of applicability: Suri included children only so results are not applicable to adults (Suri 2001).
2. Downgraded once for high risk of bias due to lack of blinding.

Summary of findings 3. Dornase alfa versus hypertonic saline

Dornase alfa compared with hypertonic saline for cystic fibrosis

Patient or population: Children with cystic fibrosis

Settings: Outpatients

Intervention: Dornase alfa (once daily)

Comparison: Hypertonic saline

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Hypertonic Saline	Dornase alfa				
Mean relative percentage in FEV₁ (L) at 3 months	See comment	See comment	MD 8.00 (2.00 to 14.00)	up to 431.2 (1 cross-over study) (see comment)	⊕⊕⊕⊕ low ^{3,4}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design.
Mean relative percentage in FVC (L) at 3 months	See comment	See comment	MD 0.08, (-0.02 to 0.18)	up to 431.2 (1 cross-over study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{3,4}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design.
Mean relative percentage in quality of life score at 3 months	See comment	See comment	MD 0.03, (-0.01 to 0.07)	up to 431.2 (1 cross-over study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{3,4}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design.
Number of pulmonary exacerbations at 3 months	15 exacerbations	17 exacerbations	NA (see comment)	up to 431.2 (1 cross-over study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{3,4}	No difference was found in the number of pulmonary exacerbations (no statistical comparison made)

*Assumed and corresponding risk not calculated lung function and quality of life. Relative effect and 95% CI presented is adjusted for the cross-over design of the study.
CI: confidence interval; MD: mean difference

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

1. In the cross-over trial, 43 participants completed the dornase alfa arm and 40 completed the hypertonic saline arm (Suri 2001).
2. Two additional cross-over trials compared dornase alfa and hypertonic saline, no significant differences were found between the treatments for % change in FEV₁ and other primary outcomes of the review were not recorded in these trials (Adde 2004; Ballmann 2002).
3. Downgraded once for lack of applicability: Suri included children only so results are not applicable to adults (Suri 2001).
4. Downgraded once for high risk of bias due to lack of blinding.

Summary of findings 4. Dornase alfa versus mannitol

Dornase alfa compared with mannitol for cystic fibrosis

Patient or population: Children with cystic fibrosis

Settings: Outpatients

Intervention: Dornase alfa

Comparison: Mannitol

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Mannitol	Dornase Alfa				
Mean absolute change in FEV1 (L) at 3 months	See comment	See comment	MD 0.02 (-0.11 to 0.16)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{2,3}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design.
Mean absolute change in FVC (L) at 3 months	See comment	See comment	MD -0.02, (-0.23 to 0.19)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{2,3}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design.
Change in quality of life - CFQ-R at 3 months	See comment	See comment	MD 10.61 (0.27 to 20.95)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{2,3}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design.
Number of people experiencing exacerbations - at 3 months	130 per 1000	143 per 1000 (33 to 631)	RR 1.10 (0.25 to 4.84)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{2,3}	RR <1 indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design.

*Assumed and corresponding risk not calculated for lung function and quality of life. Relative effect and 95% CI presented is adjusted for the cross-over design of the study. CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised; CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

1. In the cross-over trial, 21 participants completed the dornase alfa arm and 23 participants completed the mannitol arm (Minasian 2010).

2. Downgraded once for lack of applicability: Minasian included children only so results are not applicable to adults (Minasian 2010).

3. Downgraded once for high risk of bias due to lack of blinding.

Summary of findings 5. Dornase alfa versus dornase alfa and mannitol

Dornase alfa compared with dornase alfa and mannitol for cystic fibrosis

Patient or population: Children with cystic fibrosis

Settings: Outpatients

Intervention: Dornase alfa

Comparison: Dornase alfa and Mannitol

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Dornase alfa and mannitol	Dornase alfa				
Mean absolute change in FEV ₁ (L) at 3 months	See comment	See comment	MD 0.10 (-0.06 to 0.25)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{2,3}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design.
Mean absolute change in FVC (L) at 3 months	See comment	See comment	MD 0.13 (-0.11 to 0.37)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{2,3}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design.

Change in quality of life - CFQ-R at 3 months	See comment	See comment	MD 10.61 (0.27 to 20.95)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕⊕⊕ low^{2,3}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design.
Number of people experiencing exacerbations at 3 months	261 per 1000	143 per 1000 (41 to 501)	RR 0.55 (0.16 to 1.92)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕⊕⊕ low^{2,3}	RR <1 indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design.

*Assumed and corresponding risk not calculated lung function and quality of life. Relative effect and 95% CI presented is adjusted for the cross-over design of the study.
CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

1. In the crossover trial, 21 participants completed the dornase alfa arm and 23 participants completed the dornase alfa plus mannitol arm (Minasian 2010).

2. Downgraded once for lack of applicability: Minasian included children only so results are not applicable to adults (Minasian 2010).

3. Downgraded once for high risk of bias due to lack of blinding.

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is evidence to show that, compared with placebo, therapy with dornase alfa may improve lung function in people with cystic fibrosis in trials lasting from one month to two years. There was a decrease in pulmonary exacerbations in trials of six months or longer, probably due to treatment. Voice alteration and rash appear to be the only adverse events reported with increased frequency in randomised controlled trials. There is not enough evidence to firmly conclude if dornase alfa is superior to other hyperosmolar agents in improving lung function.

Hinweise:

Keine Auswertung für (Klein-)Kinder

Smith S, Rowbotham NJ, 2022 [9].

Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis

Fragestellung

To evaluate the effects of long-term inhaled antibiotic therapy in people with cystic fibrosis on clinical outcomes (lung function, frequency of exacerbations and nutrition), quality of life and adverse events (including drug-sensitivity reactions and survival).

Methodik

Population:

- People with CF diagnosed by clinical features associated with an abnormal sweat electrolyte test or mutations of the CFTR gene or both. All ages and all levels of severity of respiratory disease were included.

Intervention:

- Any inhaled antibiotic (all doses and methods of inhalation) with activity against *P. aeruginosa* given for at least three months

Komparator:

- inhaled placebo or no placebo, i.e. usual treatment (where this did not include any oral or intravenous antibiotic therapy during the trial), or another inhaled anti-

pseudomonal antibiotic. Trials in which an antibiotic was tested at two or more doses are also eligible.

Endpunkte:

- Primary outcomes
 1. Lung function (measured in litres (L) or per cent (%) predicted) a. forced expiratory volume in one second (FEV1) b. forced vital capacity (FVC)
 2. Exacerbation of respiratory infection (defined as any deterioration in clinical condition resulting in treatment with oral or intravenous antibiotics, either at home or in hospital) a. hospital admissions b. days in hospital c. courses of intravenous antibiotics d. pulmonary exacerbations i. frequency ii. time to first exacerbation
- Secondary outcomes
 1. Nutrition a. height b. weight
 2. QoL
 3. Survival
 4. Antibiotic resistance in *P aeruginosa* or other organisms
 5. Adverse events a. renal impairment - serum creatinine increase b. auditory impairment - impaired audiometry c. sensitivity reactions - bronchospasm d. other (post hoc change)

Recherche/Suchzeitraum:

- Cystic Fibrosis Trials Register is compiled from electronic searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (updated each new issue of the Cochrane Library), weekly searches of MEDLINE, a search of Embase to 1995 and the prospective handsearching of two journals - Pediatric Pulmonology and the Journal of Cystic Fibrosis. Unpublished work is identified by searching through the abstract books of three major cystic fibrosis conferences: the International Cystic Fibrosis Conference, the European Cystic Fibrosis Conference and the North American Cystic Fibrosis Conference
- 28 June 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Higgins 2017)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=18

Charakteristika der Population/Studien:

- Inhaled anti-pseudomonal antibiotic compared to placebo or usual treatment

An inhaled anti-pseudomonal antibiotic was compared to placebo or usual treatment in 11 of the 18 included trials (1130 participants) (Chuchalin 2007; Day 1988; Hodson 1981; Jensen 1987; Kun 1984; MacLusky 1989; Murphy 2004; Nathanson 1985; Ramsey 1999; Stead 1987; Wiesemann 1998). Two trials were published only as abstracts in conference proceedings (Day 1988; Nathanson 1985). There was large variation between trials in terms of design, intervention and outcome measures. One trial compared an inhaled antibiotic to both placebo and another inhaled antibiotic and is therefore included in two comparisons in this review (Stead 1987).

Searches of the Group's CF Trials Register identified 32 citations that report data from a single trial which was first fully published in 1999 (Ramsey 1999). This trial is widely known as the 'TOBI' trial from the trade name of the preservative-free formulation of tobramycin used in the trial (Ramsey 1999). Another report of this trial is published in full and provides information on the effect of tobramycin treatment on the isolation of drug-resistant organisms (Burns 1999). A third report of this trial is on the effect of tobramycin on hospitalisation and home intravenous antibiotic use; it is only an abstract and results can not be analysed (Birnbaum 1998).

- Trial design

Seven out of 11 trials were described as double-blinded (Chuchalin 2007; Day 1988; Hodson 1981; Jensen 1987; Nathanson 1985; Ramsey 1999; Wiesemann 1998), three trials were described as single-blinded (Kun 1984; MacLusky 1989; Stead 1987). One trial was not blinded (Murphy 2004).

A cross-over design was used in five trials with 92 participants (8% of the total participants for this comparison) (Day 1988; Hodson 1981; Kun 1984; Nathanson 1985; Stead 1987). In one of these trials, the first period could be analysed as a parallel design trial for the first year (Kun 1984). None of the five cross-over trials examined for carry-over or period effects. The remaining six trials were of parallel design (Chuchalin 2007; Jensen 1987; MacLusky 1989; Murphy 2004; Ramsey 1999; Wiesemann 1998).

Duration of treatment ranged from a minimum of three months (Jensen 1987; Nathanson 1985) to the longest which had a mean treatment duration of 33 months (MacLusky 1989). Treatment lasted three months in two trials (Jensen 1987; Nathanson 1985), four months in one trial (Stead 1987), six months in four trials (Chuchalin 2007; Day 1988; Hodson 1981; Ramsey 1999), 12 months in two trials (Kun 1984; Wiesemann 1998), 56 weeks in one trial (Murphy 2004) and there was a mean treatment duration of 33 months in one trial (MacLusky 1989).

Four of the trials were multicentre, these were carried out in: Hungary, Poland and Russia (Chuchalin 2007); USA and Canada (Murphy 2004); USA (Ramsey 1999); and Germany (Wiesemann 1998). Two were single-centre trials carried out in Australia (Kun 1984) and Canada (MacLusky 1989). The remaining five trials did not state whether they were single-centre or multicentre or in which country they were carried out (Day 1988; Hodson 1981; Jensen 1987; Nathanson 1985; Stead 1987).

The sample size for each trial varied from seven randomised participants (Nathanson 1985) to 520 randomised participants (Ramsey 1999), with a total of 1130 participants enrolled across all included trials.

- Participants

Participants were both children and adults, with the youngest being five years of age (Day 1988) and the eldest being 45 years old (Chuchalin 2007), although an accurate age distribution is difficult to determine from the reports and is not available for the largest trial (Ramsey 1999). The numbers of males and females was equally distributed in seven of the trials where 50% to 55% of the participants were male (Chuchalin 2007; Day 1988; Hodson 1981; Jensen 1987; MacLusky 1989; Murphy 2004; Ramsey 1999). Two of the trials were weighted towards males with 67% male participants in the Stead trial (Stead 1987) and 60% male participants in the Wiesemann trial (Wiesemann 1998). The numbers of male and female participants was not stated in either the Kun trial or the Nathanson trial (Kun 1984; Nathanson 1985).

Six out of 11 trials stated criteria for the diagnosis of CF (Chuchalin 2007; Hodson 1981; MacLusky 1989; Murphy 2004; Ramsey 1999; Stead 1987); however since participants

were recruited from CF centres we accepted all 11 trials. It is unlikely that an important number of participants without CF were included.

There is also a wide range of disease severity as measured by baseline FEV₁, with some participants having an FEV₁ lower than 30% predicted and some over 100% predicted. However, it is not possible to know the numbers in categories of 'no', 'mild', 'moderate' or 'severe' impairment of lung function. Evidence of *P. aeruginosa* in sputum culture was an inclusion requirement in all trials except one, in which *P. aeruginosa* was present in eight out of 33 participants (Kun 1984).

The pattern of respiratory disease in CF tends to be of progressive deterioration over years and with episodes of acute deterioration and some recovery. Due to these short-term fluctuations in severity, the timing of entry of participants into a trial in relation to exacerbations may determine outcome. In two trials, participants were recruited immediately after a course of anti-pseudomonal intravenous antibiotics (Day 1988; Jensen 1987). Three trials stated that participants were recruited at least two weeks after a course of intravenous antibiotics in an attempt to ensure a stable state (Hodson 1981; Ramsey 1999; Stead 1987). One trial excluded participants if they had had an exacerbation in the previous month (Chuchalin 2007). This aspect of participant selection was not stated in the remaining five trials (Kun 1984; MacLusky 1989; Murphy 2004; Stead 1987; Wiesemann 1998).

- Interventions

A unique feature of two trials was the intermittent use of nebulised tobramycin, i.e. cycles of tobramycin 300 mg twice daily for four weeks, followed by four weeks off treatment for a trial duration of six months (Ramsey 1999) and 56 weeks (Murphy 2004).

The dose of drug delivered to the lung depends on a number of factors including the method of aerosol generation and delivery, the volume of solution in the nebuliser and the method of inhalation (Newman 1985). Four trials reported details of the nebuliser and pump system (Chuchalin 2007; Kun 1984; Murphy 2004; Ramsey 1999). Another four trials stated which nebuliser the participants used (Jensen 1987; MacLusky 1989; Stead 1987; Wiesemann 1998). Five of the eight trials which reported using jet nebulisers stated the volume of solution they used, which varied from 1 mL to 5 mL (Jensen 1987; MacLusky 1989; Ramsey 1999; Stead 1987; Wiesemann 1998). Three trials did not provide any details of aerosol delivery (Day 1988; Hodson 1981; Nathanson 1985).

In three of the seven double-blinded trials, the placebo was normal saline, and it is possible that in these trials the taste of the antibiotic solution was not completely masked (Day 1988; Jensen 1987; Nathanson 1985). In the remaining four double-blinded trials, investigators use varying saline concentrations and the addition of other chemicals (lactose or quinine or preservatives) to match drug and placebo solutions (Chuchalin 2007; Hodson 1981; Ramsey 1999; Wiesemann 1998). Of the four trials which did not use a double-blind design, Kun and Murphy used usual treatment as control (Kun 1984; Murphy 2004), MacLusky used normal saline (MacLusky 1989) and Stead used 3.5% sodium chloride solution (hypertonic saline) as a placebo (Stead 1987), but since then hypertonic saline has been shown to have a therapeutic effect in CF (Wark 2009).

- The trials used the following individual antibiotics.

Colistin

Two trials with 54 participants compared colistin to placebo, using a dose of one million units twice daily for three months (Jensen 1987) and for six months (Day 1988).

Tobramycin

Five trials with 998 participants compared tobramycin to placebo or usual treatment for between six and 33 months (Chuchalin 2007; MacLusky 1989; Murphy 2004; Ramsey

1999; Wiesemann 1998); 52% of participants were in one high-quality trial (Ramsey 1999). Tobramycin was used in varying doses; two trials used 80 mg (MacLusky 1989; Wiesemann 1998) and three trials used 300 mg (Chuchalin 2007; Murphy 2004; Ramsey 1999). The frequency of dosing also varied with four trials using twice-daily nebulisation (Chuchalin 2007; Murphy 2004; Ramsey 1999; Wiesemann 1998) and one trial using three-times daily nebulisation (MacLusky 1989).

Gentamicin

Two cross-over trials (n = 40) compared gentamicin as a single agent; one trial used 20 mg twice daily for 12 months (Kun 1984) and the second used 80 mg three times daily for three months (Nathanson 1985).

Ceftazidime

Only one trial with 18 participants used ceftazidime in the third arm of a three-way cross-over trial without a washout period; the dose was 1.0 g twice daily (Stead 1987).

Gentamicin and carbenicillin

Two cross-over trials with 38 participants tested a combination of gentamicin 80 mg with carbenicillin 1.0 g twice daily (Hodson 1981; Stead 1987).

Aztreonam lysine (AZLI)

No trial investigated the use of AZLI compared to placebo.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Assael 2013	+	+	-	?	+	+	?
Bilton 2020	?	?	-	?	+	+	+
Chuchalin 2007	?	?	+	?	+	?	?
Day 1988	?	?	?	?	-	-	?
Elborn 2015	+	+	-	+	+	+	+
Flume 2016b	?	?	?	?	?	+	?
Hodson 1981	?	?	?	?	?	?	?
Jensen 1987	?	?	?	?	+	-	-
Konstan 2010b	?	?	-	-	+	+	?
Kun 1984	?	-	-	+	+	+	-
MacLusky 1989	-	+	-	+	+	+	
Murphy 2004	?	?	-	-	+	-	-
Nathanson 1985	?	?	?	?	-	?	?
Nikolaizik 2008	?	?	-	-	?	-	?
Ramsey 1999	?	?	+	?	+	-	?
Schuster 2013	?	?	-	+	+	+	?
Stead 1987	+	?	?	?	+	+	?
Stead 1987	+	?	?	?	+	+	?
Wiesemann 1998	+	-	+	?	+	-	

Studienergebnisse:

Summary of findings 1. Summary of findings: anti-pseudomonal antibiotics versus placebo

Anti-pseudomonal antibiotics compared with placebo for long-term therapy in CF						
Patient population: adults and children with CF and <i>P aeruginosa</i>						
Settings: outpatients						
Intervention: inhaled anti-pseudomonal antibiotics						
Comparison: placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Inhaled anti-pseudomonal antibiotics				
FEV₁ (% predicted) Follow-up: at 3 months and up to 36 months	4 trials found a significant improvement in FEV ₁ with inhaled antibiotics compared to placebo, although no data were available for 3 of these. 1 trial reported that the rate of decline in FEV ₁ favoured antibiotics. The remaining 6 trials showed no significant difference between inhaled antibiotics and placebo.		NA	1130 (11)	⊕⊕⊕⊕ low^a	The included trials all measured FEV ₁ but in different ways and for different lengths of time. It was not possible to combine the trials in a meta-analysis.
FVC (% predicted) Follow-up: at 3 months and up to 36 months	5 of the 10 trials found significant changes in FVC at the end of the trial period, favouring inhaled antibiotics when compared to placebo. 1 trial found no significant difference in absolute values of FVC % predicted between inhaled antibiotics and control but found that mean change in FVC % predicted was significantly different (favouring antibiotics). 1 trial found a combination of gentamycin and carbenicillin versus placebo to be significantly different and favouring antibiotics yet ceftazidime versus placebo was not significantly different. 3 trials found no significant difference between antibiotics and placebo with regard to FVC % predicted.		NA	1097 (10)	⊕⊕⊕⊕ low^a	FVC was measured differently across the trials.
Pulmonary exacerbations: frequency of one or more hospital admissions Follow-up: over 3 months and up to 12 months	397 per 1000	262 per 1000 (187 to 369 per 1000)	RR 0.66 (0.47 to 0.93)	946 (3)	⊕⊕⊕⊕ low^a	
Quality of life: lost school or working days Follow-up: over 3 months and up to 12 months	The mean number of lost school or working days in the control group was 10 days.	The mean number of lost school or working days in the inhaled antibiotic group was 5.3 days lower (8.59 lower to 2.01 lower).	NA	245 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{b,c}	
Survival: number of deaths Follow-up: over 3 months and up to 12 months	17 per 1000	3 per 1000 (1 to 19 per 1000)	RR 0.17 (0.03 to 1.09)	767 (2)	⊕⊕⊕⊕ low^{b,c}	
Antibiotic resistance: frequency of tobramycin-resistant <i>P aeruginosa</i>	105 per 1000	205 per 1000 (90 to 464 per 1000)	RR 1.95 (0.86 to 4.42)	672 (2)	⊕⊕⊕⊕ moderate^b	



Follow-up: at end of trial (12 months)					
Adverse events	There were no significant differences between inhaled antibiotics and placebo for auditory impairment, pneumothorax, haemoptysis.	NA	1014 (6)	⊕⊕⊕⊕ very low^{a,c}	Rate of auditory impairment reported in 5 trials for 996 participants.
Follow-up: at the end of the trial (84 days to 33 months)	Tinnitus and voice alteration were significantly more common in the inhaled antibiotics groups.				Rate of pneumothorax reported in 3 trials for 558 participants. Rate of haemoptysis reported in 1 trial for 520 participants. Rate of tinnitus reported in 1 trial for 520 participants. Rate of voice alteration reported in 2 trials for 701 participants.

^aThe basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CF: cystic fibrosis; **CI:** confidence interval; **FEV₁:** forced expiratory volume at 1 second; **FVC:** forced vital capacity; **P aeruginosa:** *Pseudomonas aeruginosa*; **RR:** risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded twice due to most trials included in the comparison being at unclear or high risk of bias. 3 trials were at high or unclear risk of bias across all domains. All the 11 trials were at high or unclear risk of bias for randomisation or allocation concealment (or both) and also blinding of participants or outcome assessors (or both).

^bDowngraded once because of unclear risk of bias across some domains (randomisation or allocation concealment (or both) and blinding of participants or outcome assessment (or both)) of the included trials.

^cDowngraded once due to imprecision due to low event rates.

Summary of findings 2. Summary of findings: colistimethate dry powder for inhalation (Colobreathe[®]) versus tobramycin for inhalation solution

Colistimethate dry powder (Colobreathe [®]) compared with TIS for long-term therapy in CF						
Patient population: children and adults with CF and <i>P aeruginosa</i> infection						
Settings: outpatients						
Intervention: colistimethate dry powder for inhalation (1 1.6625 MU capsule twice daily for 24 weeks)						
Comparison: TIS (3 cycles of 28 days of TIS (300 mg/5 mL) twice daily followed by a 28-day off period)						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	Colistimethate dry powder for inhalation (Colobreathe [®])				
FEV₁ (% predicted): mean change from baseline	Adjusted mean difference between the groups (ITT population LOCF) for the change in FEV ₁ % predicted, MD -0.98% (95% CI -2.74% to 0.86%).		NA	374 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	The data were not normally distributed and were analysed using log-transformation analysis. We have reported the results directly from the paper.
Follow-up: 24 weeks	There was no significant difference between the 2 groups for this outcome.					
FVC (% predicted): mean change from baseline	There was no significant difference between groups for FVC % predicted in the ITT population (LOCF), MD 0.01 L (95% CI -0.09 to 0.10).		NA	374 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	The data were not normally distributed and were analysed using log-transformation analysis. We have reported the results directly from the paper.
Follow-up: 24 weeks						
Pulmonary exacerbations: number of pulmonary exacerbations	262 per 1000	312 per 1000 (225 to 430 per 1000)	RR 1.19 (0.86 to 1.64)	374 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	
Follow-up: 24 weeks						



Quality of life: adjusted mean change in CFQ-R score at the end of treatment	The adjusted mean changes at the end of the trial favoured the Colobreathe® group in terms of treatment burden (P = 0.091).	NA	374 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,c}	The trial was not powered to detect differences in overall quality of life.
Follow-up: 24 weeks	This difference was significant at Week 4 (P < 0.001).				Results reported directly from paper.
Survival: number of deaths	10 per 1000 2 per 1000 (0 to 43 per 1000)	RR 0.21 (0.01 to 4.32)	374 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,d}	
Follow-up: over 3 months and up to 12 months					
Antibiotic resistance: change in mean MIC ₅₀ and MIC ₉₀ at the end of the trial	The mean MIC ₅₀ (breakpoint of ≥ 8 mg/L) changed in the TIS group by 0.5 compared to 0.0 in the Colobreathe® group.	NA	374 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,c}	
Follow-up: 24 weeks	The mean MIC ₉₀ (breakpoint of ≥ 8 mg/L) changed in the both groups by 4.0.				
Adverse events: number of treatment related adverse events	466 per 1000 820 per 1000 (699 to 969 per 1000)	RR 1.76 (1.50 to 2.08)	379 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,d}	Treatment-related adverse events were significantly lower in the TIS group than the Colobreathe® group P < 0.0001.
Follow-up: 24 weeks					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CF: cystic fibrosis; **CI:** confidence interval; **FEV₁:** forced expiratory volume at 1 second; **FVC:** forced vital capacity; **ITT:** intention-to-treat; **LOCF:** last observation carried forward; **MIC:** minimum inhibitory concentration; **P aeruginosa:** *Pseudomonas aeruginosa*; **RR:** risk ratio; **TIS:** tobramycin for inhalation solution.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded once due to an unclear or high risk of bias across 4 out of the 7 domains, particularly randomisation, allocation concealment and participant blinding.

^bDowngraded once due to LOCF analysis increasing risk of bias.

^cDowngraded once for imprecision; the trial was underpowered to detect differences in overall quality of life.

^dDowngraded once for imprecision due to low event rates.

Summary of findings 3. Summary of findings: inhaled TOBI® (IV preparation) versus tobramycin for inhalation solution

Inhaled TOBI® (IV preparation) compared with TIS for long-term therapy in CF

Patient population: adults and children with CF and *P aeruginosa*

Settings: outpatients

Intervention: inhaled tobramycin (TOBI®) (IV preparation) continuous twice-daily 80 mg

Comparison: TIS intermittent (4-weekly on-off cycles) twice-daily 300 mg/5 mL

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS intermittent	Inhaled tobramycin (IV preparation) continuous				
FEV₁ (% predicted): change from baseline Follow-up: the end of the first treatment phase (12 weeks)	The change from baseline in FEV ₁ % predicted was on average 1.07% less in the TIS group than in the inhaled tobramycin (IV preparation) group, values ranged from 11.20% less to 9.06% higher.		NA	32 (1)	⊕○○○ very low^{a,b}	Trial investigators provided individual participant data for lung function and we have analysed the first-period data ourselves using the generic inverse variance method in RevMan.
FVC (% predicted): change from baseline Follow-up: the end of the first treatment phase (12 weeks)	The change from baseline in FVC % predicted was on average 0.01% more in the TIS group than in the inhaled tobramycin (IV preparation) group, values ranged from 9.48% less to 9.50% higher.		NA	32 (1)	⊕○○○ very low^{a,b}	Trial investigators provided individual participant data for lung function and we have analysed the first-period data ourselves using the generic inverse variance method in RevMan.
Pulmonary exacerbations Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
Quality of life Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
Survival Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
Antibiotic resistance Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
Adverse events Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CF: cystic fibrosis; CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume at 1 second; FVC: forced vital capacity; IV: intravenous; NA: not applicable; *P aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; TIS: tobramycin for inhalation solution.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded twice due to risk of bias being unclear or high across all the domains. The trial was at risk due to lack of blinding of participants or outcome measurement. This was because of the interventions being significantly different making it impossible to blind. Some outcomes (sputum bacteriology and oxygen saturation) were listed in the methods but not reported in the results.

^bDowngraded once due to imprecision. The sample size was small as only the first arm of a cross-over trial was used.

Summary of findings 4. Summary of findings: tobramycin for inhalation powder versus tobramycin for inhalation solution

TIP compared with TIS for long-term therapy in CF						
Patient population: children and adults with CF and <i>P aeruginosa</i>						
Settings: outpatients						
Intervention: TIP twice-daily 4 capsules (total of 112 mg) (3 cycles (28 days on-drug, 28 days off-drug))						
Comparison: TIS twice-daily 300 mg/5 mL						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	TIP				
FEV₁ (% predicted): relative change from baseline Follow-up: 24 weeks	The MD between the 2 groups was 1.10 (95% CI -2.33 to 4.53) favouring TIS, but not significantly.		NA	517 (1)	⊕⊕⊕⊖ moderate^a	TIP was found to be non-inferior to TIS.
FVC Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
Pulmonary exacerbations: number of participants experiencing pulmonary exacerbation Follow-up: 24 weeks	301 per 1000	337 per 1000 (259 to 436 per 1000)	RR 1.12 (0.86 to 1.45)	517 (1)	⊕⊕⊕⊖ moderate^a	
Quality of life	Outcome not reported.					NA

Follow-up: NA					
Survival: number of deaths	Not calculable as there were no deaths in the TIS group. There were 3 deaths in the TIP group.	RR 4.76 (0.25 to 91.62)	517 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	
Follow-up: 24 weeks					
Antibiotic resistance: mean change from baseline in <i>P aeruginosa</i> sputum density	Mucoid and non-mucoid <i>P aeruginosa</i> sputum densities showed a decrease from baseline in both groups at all time points. Mean change was -1.6 versus -0.92 log ₁₀ CFU/g for mucoid phenotype and -1.77 versus -0.73 log ₁₀ CFU/g for non-mucoid phenotype.	NA	517 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	
Follow-up: 24 weeks					
Adverse events: number of any adverse event reported	842 per 1000 901 per 1000 (842 to 968 per 1000)	RR 1.07 (1.00 to 1.15)	517 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	A range of adverse events were reported but the only adverse events which were significantly different between the 2 groups were <i>favouring TIS</i> <ul style="list-style-type: none"> cough: RR 1.56 (95% CI 1.23 to 1.96) hoarseness: 3.56 (95% CI 1.71 to 7.43).
Follow-up: 24 weeks					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CF: cystic fibrosis; **CFU:** colony forming units; **CI:** confidence interval; **FEV₁:** forced expiratory volume at 1 second; **FVC:** forced vital capacity; **MD:** mean difference; **NA:** not applicable; ***P aeruginosa:*** *Pseudomonas aeruginosa*; **RR:** risk ratio; **TIP:** tobramycin inhalation powder **TIS:** tobramycin for inhalation solution.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

¹Downgraded once due to risk of bias within the trial. This was an open-label trial and so was at high risk of bias for blinding and had an unclear risk for randomisation and allocation concealment.

²Downgraded once for imprecision due to low event rates.

Summary of findings 5. Summary of findings: aztreonam lysine for inhalation versus tobramycin for inhalation solution

AZLI compared with TIS for long-term therapy in CF

Patient population: children and adults with CF and *P aeruginosa*

Settings: outpatients

Intervention: AZLI 75 mg 3 times daily

Comparison: TIS 300 mg twice-daily

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	AZLI				
FEV₁ (% predicted): mean relative change from baseline averaged across 3 cycles Follow-up: 24 weeks	The MD between groups was -3.40 (95% CI -6.63 to -0.17), favouring AZLI.		NA	268 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	
FVC Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
Pulmonary exacerbations: need for additional antibiotics	576 per 1000	380 per 1000 (294 to 495 per 1000)	RR 0.66 (0.51 to 0.86)	268 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	



Follow-up: 24 weeks						
Quality of life: mean change from baseline in CFQ-R respiratory symptom scale averaged across 3 cycles	The mean (SD) change in CFQ-R score was 2.2 (17.7) in the TIS group.	The mean change in CFQ-R score in the AZLI group was 4.10 points higher (0.06 points lower to 8.26 points higher).	NA	268 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	
Follow-up: 24 weeks						
Survival	See comments.			268 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	2 participants died during the trial, but neither were related to treatment and the treatment group was not specified.
Follow-up: 24 weeks						
Antibiotic resistance: change from baseline in <i>P aeruginosa</i> CFU/g of sputum at week 24	The mean (SD) change in log ₁₀ CFU/g was -0.32 (1.87) in the TIS group.	The mean change in log ₁₀ CFU/g in the AZLI group was 0.23 lower (0.76 lower to 0.3 log ₁₀ CFU/g higher).	NA	268 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	
Follow-up: 24 weeks						
Adverse events: number of treatment-related adverse events	129 per 1000	228 per 1000 (133 to 392 per 1000)	RR 1.77 (1.03 to 3.04)	268 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	Whilst treatment-related events were significantly more likely in the AZLI-treated group ($P < 0.04$), the difference in serious adverse events (also more likely in the AZLI group) did not quite reach significance. No significant difference was reported for any other reported adverse event.
Follow-up: 24 weeks						

^aThe basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

AZLI: aztreonam lysine for inhalation; **CFQ-R:** cystic fibrosis questionnaire - revised; **CF:** cystic fibrosis; **CFU:** colony forming units; **CI:** confidence interval; **FEV₁:** forced expiratory volume at 1 second; **FVC:** forced vital capacity; **MD:** mean difference; **NA:** not applicable; ***P aeruginosa*:** *Pseudomonas aeruginosa*; **RR:** risk ratio; **SD:** standard deviation; **TIS:** tobramycin for inhalation solution.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded once due to risk of bias within the trial. The trial was open-label with the treatments given at a different frequency and so obvious to participants. There was also an unclear risk attributed to blinding of outcome assessment.

^bDowngraded once due to imprecision from low event rates.

Summary of findings 6. Summary of findings: amikacin liposome inhalation suspension (ALIS) versus tobramycin for inhalation solution

ALIS compared with TIS for long-term therapy in CF						
Patient or population: children and adults with CF and <i>P aeruginosa</i>						
Settings: outpatients						
Intervention: ALIS 590 mg once daily with eFlow® nebuliser						
Comparison: TIS 300 mg twice daily via PARI LC® PLUS nebuliser						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	ALIS				
FEV₁: LS mean FEV ₁ (L) Follow-up: 168 days	The difference in LS mean FEV ₁ (L) adjusted for treatment and randomisation strata, at the end of treatment was MD -1.31% (95% CI, -4.95 to 2.34; P = 0.48).		NA	262 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	This analysis was carried out on the per-protocol data. The lower CI was above -5% indicating non-inferiority of ALIS to TIS.
FVC Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
Pulmonary exacerbations: frequency of pulmonary exacerbations Follow-up: 168 days	There were more participants in the ALIS group experiencing an exacerbation than in the TIS group (63.5% in the ALIS group compared to 51.4% in the TIS group, P = 0.02).		NA	294 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	The study also reported on hospitalisations and found that there was no difference, RR 0.82 (95% CI 0.50 to 1.33). Time to first exacerbation was also shorter in the ALIS group, HR 1.51 (95% CI 1.07 to 2.13) P = 0.03.
Quality of life: change in CFQ-R domain scores (mean CFQ-R score) Follow-up: 168 days	There was no difference in change in CFQ-R scores between groups at the end of the study across any domain.		NA	294 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	
Survival Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	No deaths were reported in either group for the duration of the study (Bilton 2020).
Antibiotic resistance: change from baseline in <i>P aeruginosa</i> CFU/g of sputum density Follow-up: 168 days	LS mean difference was no different between groups at the end of the study P = 0.13		NA	259 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	The authors also report that mean <i>P aeruginosa</i> sputum densities were below baseline level at day 168 in both the ALIS group and the TIS group (Bilton 2020).
Adverse events: number of participants experiencing any TEAE Follow-up: 168 days	788 per 1000	1000 per 1000 (638 to 1000 per 1000)	RR 1.47 (0.81 to 2.66)	294 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	There were no differences between groups by severity of TEAE.

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

ALIS: amikacin liposome inhalation solution; **CFU** colony forming units; **CF:** cystic fibrosis; **CFQ-R:** cystic fibrosis questionnaire - revised; **CI:** confidence interval; **FEV₁:** forced expiratory volume at 1 second; **HR:** hazard ratio; **LS:** least squares; **MD:** mean difference; **NA:** not applicable; ***P aeruginosa:*** *Pseudomonas aeruginosa*; **RR:** risk ratio; **TEAE:** treatment-related adverse event; **TIS:** tobramycin for inhalation solution.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

¹Downgraded once due to risk of bias within the trial being unclear or high across all domains, largely due to the trial being open label with unclear process for generation of sequence and allocation concealment.

Summary of findings 7. Summary of findings: levofloxacin for inhalation solution versus tobramycin for inhalation solution

LIS compared with TIS for long-term therapy in CF

Patient population: adults and children aged over 12 with CF and *P aeruginosa*

Settings: outpatients

Intervention: LIS (Aeroquin™, MP376, APT-1026) 240 mg (2.4 mL of 100 mg per mL solution) twice daily

Comparison: TIS 300 mg/5 mL twice daily

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	LIS				
FEV₁ (% predicted): relative mean change from baseline Follow-up: 6 months	The mean (SD) change in % predicted FEV ₁ was -1.5 (14.8) in the TIS group.	The mean change in % predicted FEV ₁ in the LIS group was 0.30 higher (3.02 lower to 3.62 higher).	NA	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ high	
FVC(% predicted): relative mean change from baseline Follow-up: 6 months	The mean (SD) change in FVC % predicted was -1.3 (12.8) in the TIS group.	The mean change in FVC % predicted in the LIS group was 0.60 higher (2.23 lower to 3.43 higher).	NA	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ high	
Pulmonary exacerbations:	280 per 1000	173 per 1000 (112 to 274 per 1000)	RR 0.62 (0.40 to 0.98)	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ high	

number of hospitalisations due to respiratory exacerbations					
Follow-up: 6 months					
Quality of life: change from baseline in CFQ-R	The trial reported that scores in the respiratory domain of the CFQ-R were similar in the 2 groups at baseline, increased in the LIS group and decreased in the TIS group at day 28 and were similar again by the end of the trial.	NA	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	No data could be entered into analysis.
Follow-up: 6 months					
Survival	Outcome not reported.				NA
Follow-up: NA					
Antibiotic resistance: mean change in <i>P aeruginosa</i> sputum density (log ₁₀ CFU/g)	The mean (SD) sputum density in the TIS group was -0.25 (1.76) log ₁₀ CFU/g. The mean sputum density in the LIS group was 0.12 higher (0.31 log ₁₀ CFU/g lower to 0.55 log ₁₀ CFU/g higher).	NA	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ high	
Follow-up: 6 months					
Adverse events: number of treatment-related adverse events	Significantly fewer participants in the LIS group reported epis-taxis, RR 0.2 (95% CI 0.04 to 1.00), general malaise, RR 0.1 (95% CI 0.01 to 0.83) and increased blood glucose, RR 0.28 (95% CI 0.08 to 0.94).	NA	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ high	
Follow-up: 6 months	Significantly more participants in the LIS group reported dysgeu-sia, RR 46.25 (95% CI 2.88 to 742). No other differences were noted.				

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CF: cystic fibrosis; **CFU:** colony forming units; **CI:** confidence interval; **FEV₁:** forced expiratory volume at 1 second; **FVC:** forced vital capacity; **LIS:** levofloxacin for inhalation solution; **NA:** not applicable; ***P aeruginosa:*** *Pseudomonas aeruginosa*; **RR:** risk ratio; **TIS:** tobramycin for inhalation solution.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

¹Downgraded once due to indirectness. Quality of life was measured by the CFQ-R score but no data were provided, just a summary. It is unclear which participants were included in this outcome.

²Downgraded once due to publication bias as the results were not presented in full for this outcome.

Summary of findings 8. Summary of findings: continuous cycles alternating aztreonam lysine for inhalation with tobramycin for inhalation solution versus continuous cycles alternating placebo with tobramycin for inhalation solution

Continuous AZLI/TIS compared with continuous placebo/TIS (i.e. intermittent TIS) for long-term therapy in CF

Patient population: children and adults with CF and *P aeruginosa*

Settings: outpatients

Intervention: continuous alternating cycles of AZLI (75 mg (diluted in 0.17% NaCl) 3 times-daily) and TIS (300 mg/5 mL twice-daily)

Comparison: alternating cycles of placebo (lactose monohydrate and sodium chloride reconstituted with the same diluent used for AZLI 3 times daily) and TIS (300 mg/5 mL twice-daily)

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS/placebo	AZLI/TIS				
<p>FEV₁ (% predicted):</p> <p>mean change from baseline (average values across the end of the 3 treatment cycles)</p> <p>Follow-up: 6 months (24 weeks)</p>	<p>The change from baseline in FEV₁ % predicted was on average 1.33% more in the AZLI/TIS group than in the in the TIS/placebo group, values ranged from 0.51% lower to 3.17% higher.</p>		NA	90 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	
FVC	Outcome not reported.				NA	

Follow-up: NA						
Pulmonary exacerbations: rate of PDEs per participant year	489 per 1000	347 per 1000 (210 to 577 per 1000)	RR 0.71 (0.43 to 1.18)	90 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	The rate of PDEs was lower in the AZLI/TIS group (1.31 PDEs per participant year) than in the placebo/TIS group (1.76 PDEs per participant year). The difference between the groups was not reported to be significant (P = 0.25, RR 0.74 (95% CI 0.45 to 1.24)).
Follow-up: 24 weeks						
Quality of life: CFQ-R respiratory symptom scores averaged from weeks 4, 12 and 20	Scores improved by a mean (SE) 1.00 (1.74) in the AZLI/tobramycin group, they worsened by a mean (SE) -2.06 (1.63) in the placebo/TIS group. The difference between the groups was not found to be significant, MD 3.06 (95% CI -1.61 to 7.73).		NA	90 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	
Follow-up: 24 weeks						
Survival	Outcome not reported.				NA	
Follow-up: NA						
Antibiotic resistance: mean change from baseline in <i>Paeruginosa</i> sputum density (CFU/g)	Adjusted mean changes from baseline sputum <i>Paeruginosa</i> density after each course of AZLI/ placebo or TIS during the comparative phase were small (0.36 to -0.55 log ₁₀ CFU/g) and differences between treatment groups were not statistically significant.		NA	87 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	Results reported narratively from the paper.
Follow-up: 24 weeks						
Adverse events: any adverse event in the comparative phase	978 per 1000	949 per 1000 (880 to 1000)	RR 0.97 (0.90 to 1.05)	88 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	A range of adverse events were reported but the only adverse events which were significantly different between the 2 groups were: <i>favouring continuous treatment</i> • dyspnoea: RR 0.59 (95% CI 0.35 to 1.01); • decrease in exercise tolerance: RR 0.27 (95% CI 0.08 to 0.90); • decreased appetite: RR 0.34 (95% CI 0.14 to 0.85) <i>favouring intermittent treatment</i> • nasal congestion: RR 3.01 (95% CI 1.04 to 8.74).
Follow-up: 24 weeks						

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

AZLI: inhaled aztreonam lysine; **CF:** cystic fibrosis; **CFQ-R:** cystic fibrosis questionnaire - revised; **CFU:** colony forming units; **CI:** confidence interval; **FEV₁:** forced expiratory volume at 1 second; **FVC:** forced vital capacity; **MD:** mean difference; **NA:** not applicable; **PDE:** protocol-defined exacerbation; ***P aeruginosa*:** *Pseudomonas aeruginosa*; **RR:** risk ratio; **SE:** standard error; **TIS:** tobramycin for inhalation solution.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aDowngraded once due to risk of bias being unclear across 5 of the domains around randomisation, allocation concealment, blinding of participants and incomplete outcome data.

^bDowngraded once due to imprecision as trial enrolment was limited and the trial was underpowered.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Long-term treatment with inhaled anti-pseudomonal antibiotics probably improves lung function and reduces exacerbation rates, but pooled estimates of the level of benefit were very limited. The best evidence available is for inhaled tobramycin. More evidence from trials measuring similar outcomes in the same way is needed to determine a better

measure of benefit. Longer-term trials are needed to look at the effect of inhaled antibiotics on quality of life, survival and nutritional outcomes.

Kommentare zum Review

Anteil der Kinder in der Gesamtpopulation nicht dargestellt. Keine Subgruppenanalysen für Kinder

Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ, 2020 [11].

Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del) (Review)

Fragestellung

To evaluate the effects of CFTR correctors (with or without potentiators) on clinically important benefits and harms in pwCF of any age with class II CFTR mutations (most commonly F508del).

Methodik

Population:

- children or adults with CF, as confirmed either by the presence of two disease-causing variants (at least one class II variant), or by a combination of positive sweat test and recognised clinical features of CF
- participants with any level of disease severity

Intervention:

- A CFTR corrector is defined as a drug which aims to increase the amount of CFTR expressed at the epithelial cell apical membrane, by reducing or preventing degradation of CFTR by normal intracellular mechanisms. The main variant targeted by this approach is F508del. As this review focuses on small molecule therapies that correct the intracellular trafficking defect of variants, such as F508del, interventions that target DNA correction (e.g. antisense technology) are not included.

Komparator:

- placebo or another intervention

Endpunkte:

- Primary outcomes
 1. Survival
 2. Quality of life (QoL) (measured using validated quantitative scales or scores (e.g. Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) (Quittner 2009)) a. total QoL score b. different sub-domains which may be reported
 3. Physiological measures of lung function (L or per cent (%) predicted for age, sex and height) a. forced expiratory flow rate at one second (FEV1) (relative change from baseline)
 - b. FEV1 absolute values (and change from baseline) c. forced vital capacity (FVC) (absolute values and change from baseline)
 - d. lung clearance index (LCI) (post hoc change) e. other relevant physiological measures of lung function

- Secondary outcomes
 1. Adverse effects
 - a. graded by review authors as mild (therapy does not need to be discontinued)
 - b. graded by review authors as moderate (therapy is discontinued, and the adverse effect ceases)
 - c. graded by review authors as severe (life-threatening or debilitating, or which persists even after treatment is discontinued)
 - d. other adverse effects of therapy (of any severity) that are not classifiable according to these categories
 2. Hospitalisation a. number of days b. number of episodes c. time to next hospitalisation
 3. School or work attendance (i.e. number of days missed)
 4. Extra courses of antibiotics (measured as time to the next course of antibiotics and the total number of courses of antibiotics) a. oral b. intravenous c. inhaled
 5. Sweat chloride (change from baseline) as a measure of CFTR function
 6. Radiological measures of lung disease (assessed using any scoring system) a. chest radiograph scores b. computerised tomogram (CT) score

Recherche/Suchzeitraum:

- The Cystic Fibrosis Trials Register is compiled from electronic searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (updated each new issue of the Cochrane Library), weekly searches of MEDLINE, a search of Embase to 1995 and the handsearching of two journals - Pediatric Pulmonology and the Journal of Cystic Fibrosis. Unpublished work was identified by searching the abstract books of three major cystic fibrosis conferences: the International Cystic Fibrosis Conference; the European Cystic Fibrosis Conference and the North American Cystic Fibrosis Conference

Qualitätsbewertung der Studien:

- 4 October 2020

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=15

Charakteristika der Population/Studien:

The 19 included studies ranged from Phase 1 to Phase 3 RCTs, and all employed a parallel study design (Boyle 2014; Clancy 2012; Davies 2018a; Davies 2018b; Donaldson 2014; Donaldson 2017; Donaldson 2018; Horsley 2017; Heijerman 2019; Keating 2018; McCarty 2002; Middleton 2019; PROGRESS 2017; Ratjen 2017; Rubenstein 1998; Taylor-Cousar 2017; TRAFFIC 2015; TRANSPORT 2015; Zeitlin 2002). The PROGRESS study was an extension study of the TRAFFIC and TRANSPORT studies included in the review (TRAFFIC 2015; TRANSPORT 2015), but with participants in the control group from the initial trials randomised to receive the active treatment at one of two doses (PROGRESS 2017).

A total of 2959 randomised participants were included in this review (participants in the PROGRESS study have only been counted in their original studies and not in this extension study). Study sample sizes ranged from 12 participants (Davies 2018a) to 563 participants (TRANSPORT 2015). One study was composed of three cohorts cohort 1 (n = 62), cohort 2 (n = 109) and cohort 3 (n = 15); any reference to this study is to participants randomised

to cohort 1 only, since data for the placebo participants from cohorts 2 and 3 were pooled, undoing the effects of randomisation and rendering them ineligible for inclusion in this review (Boyle 2014). In the Phase 2 study of tezacaftor-ivacaftor, only data from the heterozygous population are included ($n = 18$), as the placebo groups in the homozygous arms of the trial were pooled (Donaldson 2018).

The duration of the included studies ranged from a single day (Phase 1 single-dose testing) (McCarty 2002) to 24 weeks (Middleton 2019; Ratjen 2017; TRAFFIC 2015; TRANSPORT 2015) with an extension of two of these studies of 96 weeks (PROGRESS 2017).

Two studies were undertaken at single centres (Rubenstein 1998; Zeitlin 2002), but the remaining studies were conducted at multiple centres, ranging from four (McCarty 2002) to 191 sites (PROGRESS 2017). Five studies were conducted in the USA only (Donaldson 2014; Donaldson 2017; McCarty 2002; Rubenstein 1998; Zeitlin 2002), two in the UK only (Davies 2018a; Davies 2018b), four in North America and Europe (Clancy 2012; Donaldson 2018; Heijerman 2019; Ratjen 2017; Taylor-Cousar 2017), one in Europe and Australia (Horsley 2017) and the remainder across North America, Europe and Australia (Boyle 2014; Keating 2018; Middleton 2019; PROGRESS 2017; TRAFFIC 2015; TRANSPORT 2015).

Full texts were available for 17 studies (Boyle 2014; Clancy 2012; Davies 2018a; Davies 2018b; Donaldson 2017; Donaldson 2018; Heijerman 2019; Keating 2018; McCarty 2002; Middleton 2019; PROGRESS 2017; Ratjen 2017; Rubenstein 1998; Taylor-Cousar 2017; TRAFFIC 2015; TRANSPORT 2015; Zeitlin 2002); for one study as two conference abstracts (Horsley 2017) and for one further study as two conference abstracts and an online summary on Clinicaltrials.gov (Donaldson 2014).

One Phase 2 study of triple combination therapy indicated there had been a corresponding Phase 1 study, but it was conducted in "healthy volunteers"; the paper does not state if this means people who do not have CF or people who do have CF but are in a good state of health (Keating 2018). The publication does not include any data for the Phase 1 study, although a continuation into a Phase 2 study implies that the safety profile was considered acceptable during the study period. It was not explicitly stated whether any adverse events or safety concerns were observed in the Phase 1 study, nor does it state the dose tested or whether elexacaftor was tested in triple combination or as an individual agent for the purposes of the Phase 1 study (Keating 2018).

- Participants

One study recruited pwCF with one F508del variant (the other variant was classified as residual function (ivacaftor responsive)) (Donaldson 2018). Three studies recruited a number of pwCF with two F508del variant copies and a number of pwCF with one F508del copy and a minimal function (MF) (non-ivacaftor responsive) variant (Davies 2018a; Davies 2018b; Keating 2018). One study recruited adults with F508del/MF genotypes (Middleton 2019). The remaining 15 studies recruited participants who had F508del/F508del genotypes.

One study recruited children between the ages of 6 to 11 years (Ratjen 2017), five studies recruited adolescents and adults (PROGRESS 2017; Rubenstein 1998; Taylor-Cousar 2017; TRAFFIC 2015; TRANSPORT 2015) and the remaining 13 studies recruited only adults.

- Interventions

The included studies examined the effects of 4-phenylbutyrate (4PBA) (Rubenstein 1998; Zeitlin 2002), 8-cyclopentyl-1, 3dipropylxanthine (CPX) (McCarty 2002), N6022 (Donaldson 2014), cavosonstat (N91115) (Donaldson 2017), lumacaftor monotherapy (Boyle 2014; Clancy 2012), FDL169 monotherapy (Horsley 2017), lumacaftor-ivacaftor dual combination therapy (Boyle 2014; PROGRESS 2017; Ratjen 2017; TRAFFIC 2015;

TRANSPORT 2015), tezacaftor-ivacaftor dual combination therapy (Donaldson 2018; Taylor-Cousar 2017), VX-659-tezacaftor-ivacaftor triple combination therapy (Davies 2018a; Davies 2018b) and elexacaftortezacaftor-ivacaftor triple combination therapy (Heijerman 2019; Keating 2018; Middleton 2019).

Qualität der Studien:

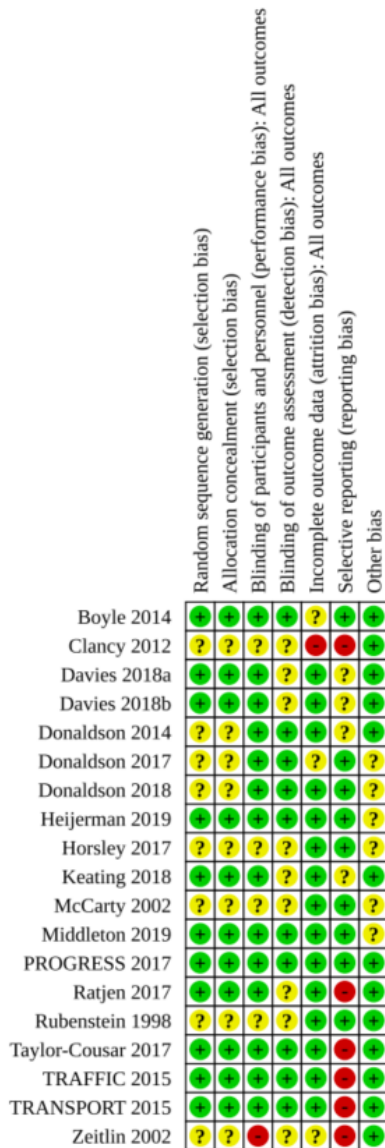
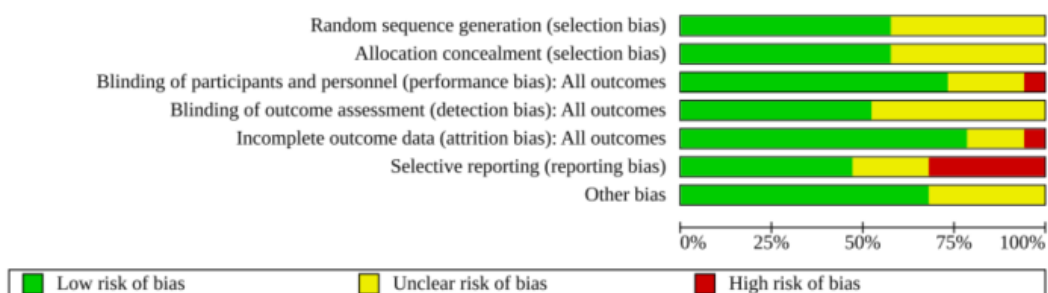


Figure 3. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

We assessed eight monotherapy RCTs (344 participants) (4PBA, CPX, lumacaftor, cavosonstat and FDL169), six dual-therapy RCTs (1840 participants) (lumacaftor-ivacaftor or tezacaftor-ivacaftor) and five triple-therapy RCTs (775 participants) (elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor or VX-659-tezacaftor-ivacaftor); below we report only the data from elexacaftortezacaftor-ivacaftor combination which proceeded to Phase 3 trials. In 14 RCTs participants had F508del/F508del genotypes, in three RCTs F508del/minimal function (MF) genotypes and in two RCTs both genotypes.

- Monotherapy

Investigators reported no deaths or clinically-relevant improvements in quality of life (QoL). There was insufficient evidence to determine any important effects on lung function.

No placebo-controlled monotherapy RCT demonstrated differences in mild, moderate or severe adverse effects (AEs); the clinical relevance of these events is difficult to assess with their variety and small number of participants (all F508del/F508del).

- Dual therapy

Investigators reported no deaths (moderate- to high-quality evidence). QoL scores (respiratory domain) favoured both lumacaftor-ivacaftor and tezacaftor-ivacaftor therapy compared to placebo at all time points. At six months lumacaftor 600 mg or 400 mg (both once daily) plus ivacaftor improved Cystic Fibrosis Questionnaire (CFQ) scores slightly compared with placebo (mean difference (MD) 2.62 points (95% confidence interval (CI) 0.64 to 4.59); 1061 participants; high-quality evidence). A similar effect was observed for twice-daily lumacaftor (200 mg) plus ivacaftor (250 mg), but with low-quality evidence (MD 2.50 points (95% CI 0.10 to 5.10)). The mean increase in CFQ scores with twice-daily tezacaftor (100 mg) and ivacaftor (150 mg) was approximately five points (95% CI 3.20 to 7.00; 504 participants; moderate-quality evidence). At six months, the relative change in forced expiratory volume in one second (FEV1) % predicted improved with combination therapies compared to placebo by: 5.21% with once-daily lumacaftor-ivacaftor (95% CI 3.61% to 6.80%; 504 participants; high-quality evidence); 2.40% with twice-daily lumacaftor-ivacaftor (95% CI 0.40% to 4.40%; 204 participants; low-quality evidence); and 6.80% with tezacaftor-ivacaftor (95% CI 5.30 to 8.30%; 520 participants; moderate-quality evidence).

More pwCF reported early transient breathlessness with lumacaftor-ivacaftor, odds ratio 2.05 (99% CI 1.10 to 3.83; 739 participants; high-quality evidence). Over 120 weeks (initial study period and follow-up) systolic blood pressure rose by 5.1 mmHg and diastolic blood pressure by 4.1 mmHg with twice-daily 400 mg lumacaftor-ivacaftor (80 participants; high-quality evidence). The tezacaftor-ivacaftor RCTs did not report these adverse effects.

Pulmonary exacerbation rates decreased in pwCF receiving additional therapies to ivacaftor compared to placebo: lumacaftor 600 mg hazard ratio (HR) 0.70 (95% CI 0.57 to 0.87; 739 participants); lumacaftor 400 mg, HR 0.61 (95% CI 0.49 to 0.76; 740 participants); and tezacaftor, HR 0.64 (95% CI, 0.46 to 0.89; 506 participants) (moderate-quality evidence).

- Triple therapy

Three RCTs of elexacaftor to tezacaftor-ivacaftor in pwCF (aged 12 years and older with either one or two F508del variants) reported no deaths (high-quality evidence). All other evidence was graded as moderate quality. In 403 participants with F508del/minimal function (MF) elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor improved QoL respiratory scores (MD 20.2 points (95% CI 16.2 to 24.2)) and absolute change in FEV1

(MD 14.3% predicted (95% CI 12.7 to 15.8)) compared to placebo at 24 weeks. At four weeks in 107 F508del/F508del participants, elexacaftortezacaftor-ivacaftor improved QoL respiratory scores (17.4 points (95% CI 11.9 to 22.9)) and absolute change in FEV1 (MD 10.0% predicted (95% CI 7.5 to 12.5)) compared to tezacaftor-ivacaftor. There was probably little or no difference in the number or severity of AEs between elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor and placebo or control (moderate-quality evidence). In 403 F508del/F508del participants, there was a longer time to protocol-defined pulmonary exacerbation with elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor over 24 weeks (moderate-quality evidence).


Summary of findings 1. Summary of findings - monotherapy: lumacaftor compared to placebo for cystic fibrosis
Lumacaftor compared with placebo for cystic fibrosis
Patient or population: adults and children with cystic fibrosis

Settings: outpatients

Intervention: lumacaftor

Comparison: placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Lumacaftor				
Survival Follow-up: 14 to 28 days	No deaths reported.	No deaths reported.	NA	147 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ low^a	
Quality of life - total score Follow-up: 14 to 28 days	Outcome not reported.				NA	A higher score indicates a better outcome.
Quality of life - CFQ-R respiratory domain: absolute change from baseline Follow-up: 14 to 28 days	There was a significant decrease in the CFQ-R respiratory domain in the 50 mg lumacaftor group compared to placebo. No differences were found in the other dose groups (25 mg, 100 mg, 200 mg) compared to placebo.		NA	85 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low^a	A higher score indicates a better outcome.
FEV₁ % predicted: relative change from baseline Follow-up: 14 to 28 days	Outcome not reported.				NA	
FEV₁ % predicted: absolute change from baseline Follow-up: 14 to 28 days	The mean change from baseline was 1.7% predicted.	The mean change from baseline was 1.90% predicted lower (4.13 lower to 0.33 higher).	NA	61 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ moderate^b	

Adverse events Follow-up: 14 to 28 days	<p>There were no significant differences between groups in terms of participants experiencing any specific adverse event.</p> <p>In 1 of the studies, 1 participant from each of the lumacaftor arms - 1 participant in each of the discontinued the study drug due to respiratory adverse effects. No participants discontinued from the placebo group.</p>	NA	115 (2 studies)	 very low^{a,b,c}
Time to first pulmonary exacerbation Follow-up: 14 to 28 days	Outcome not reported (see comment).		NA	Time to first pulmonary exacerbation was not reported. There was no significant difference between groups in the number of participants experiencing pulmonary exacerbations.

*The basis for the **assumed risk** is the mean placebo group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; **CI:** confidence interval, **EQ-5D-3L:** 5-Dimension-3 Level, **FEV₁:** forced expiratory volume at one second; **MD:** mean difference.

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: we are very uncertain about the estimate.

↓ Downgraded twice due to risk of bias: in one study, data were selectively reported and often presentation of data did not allow for inclusion in analysis. There are also incomplete outcome data in the study with participants unaccounted for in analysis.

↓ Downgraded once due to indirectness: design of the study means that monotherapy treatment was measured for only 14 days before a combination therapy phase was started.

↓ Downgraded once due to imprecision: few events occurred therefore CIs for occurrence of specific events are very wide.

Summary of findings 2. Summary of findings - monotherapy: cavosonstat compared to placebo for cystic fibrosis

Cavosonstat compared with placebo for cystic fibrosis

Patient or population: adults and children with cystic fibrosis

Settings: outpatients

Intervention: cavosonstat 200 mg

Comparison: placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of partici- pants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Cavosonstat				
Survival Follow-up: 28 days	No deaths reported.	No deaths reported.	NA	26 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low^{a,b,c}	
Quality of life: total score Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	A higher score indicates a better outcome.
Quality of life: CFQ-R respiratory domain: absolute change from baseline Follow-up: 28 days	The mean absolute change from baseline in CFQ-R respiratory domain was -4.6 points in the placebo group.	The mean absolute change from baseline in CFQ-R respiratory domain was 3.80 higher (11.30 lower to 18.90 higher) in the Cavosonstat group than the placebo group.	NA	26 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low^{a,b,c,d}	A higher score indicates a better outcome.
FEV₁ % predicted: relative change from baseline Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
FEV₁ % predicted: absolute change from baseline Follow-up: 28 days	There were no treatment-related changes in FEV ₁ (% predicted) compared to placebo.		NA	26 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low^{a,b,c}	A graphical figure of change from baseline in FEV ₁ (% predicted) is provided but numerical data cannot be extracted to include in analysis due to overlapping lines.
Adverse events: occurring in at least 10% of cavosonstat treated participants	There was no significant difference between groups in terms of cough, pulmonary exacerbation, chest discomfort and fatigue.		NA	26 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low^{a,b,c,e}	

Follow-up: 28 days

Time to first pulmonary exacerbation

Outcome not reported.

NA

Follow-up: NA

*The basis for the **assumed risk** is the control group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; **CI:** confidence interval; **FEV₁:** forced expiratory volume in 1 second; **NA:** not applicable.

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: we are very uncertain about the estimate.

a Downgraded once due to potential risk of bias: unclear details related to methodological design and some unbalanced baseline characteristics.

b Downgraded once due to indirectness: adults only were recruited into the study, therefore, results are not applicable to children.

c Downgraded once due to imprecision: a single study with a small sample size.

d Downgraded once due to imprecision: wide CIs around the result.

e Downgraded once due to imprecision: very wide CIs around results (due to small event numbers).

Summary of findings 3. Summary of findings - dual therapy: lumacaftor plus ivacaftor (once daily) compared with placebo for cystic fibrosis (short term)

Lumacaftor plus ivacaftor compared with placebo for cystic fibrosis

Patient or population: adults and children with cystic fibrosis

Settings: outpatients

Intervention: lumacaftor (600 mg once daily or 400 mg once daily) plus ivacaftor (250 mg twice daily)

Comparison: placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Lumacaftor plus ivacaftor				
Survival	No deaths reported.	No deaths reported.	NA	1108	⊕⊕⊕⊕ high	

Follow-up: 6 months				(2 studies)		
Quality of life - (EuroQol) EQ-5D-3L Index Score (total score): absolute change from baseline Follow-up: 6 months	The mean absolute change from baseline ranged from 0.0006 to 0.0017 points.	The mean absolute change from baseline was 0.00 points higher (0.01 lower to 0.01 higher).	NA	1061 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate^a	A higher score indicates a better outcome.
Quality of life - CFQ-R respiratory domain: absolute change from baseline Follow-up: 6 months	The mean absolute change from baseline ranged from 1.1 to 2.81 points.	The mean absolute change from baseline was 2.62 points higher (0.64 higher to 4.59).	NA	1076 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate^a	A higher score indicates a better outcome. There was also a significant difference between groups at 28 days, MD 3.70 points (95% CI 1.81 to 5.58).
FEV₁ % predicted: relative change from baseline Follow-up: 6 months	The mean relative change from baseline ranged from -0.34% to 0%.	The mean relative change from baseline was 5.21% higher (3.61% higher to 6.80% higher).	NA	1072 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	
FEV₁ % predicted: absolute change from baseline Follow-up: 6 months	The mean absolute change from baseline ranged from -0.44 to -0.15% predicted.	The mean absolute change from baseline was 3.07% predicted higher (2.17 higher to 3.97 higher).	NA	1072 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate^a	There was also a significant difference between groups at 28 days, MD 2.37% predicted (95% CI 1.52 to 3.22).
Adverse events Follow-up: 6 months	Cough was significantly more common in the placebo group compared to the lumacaftor-ivacaftor group. Dyspnoea was significantly more common in the lumacaftor-ivacaftor group compared to the placebo group.		NA	1108 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	

	<p>There were no significant differences between groups in terms of number of participants experiencing adverse events, serious adverse events or other adverse events.</p> <p>Long-term open-label follow-up data of the 2 studies showed a significant increase in early transient shortness of breath. In participants allocated a 400 mg twice-daily dose, there was a significant rise in blood pressure.</p>				
<p>Time to first pulmonary exacerbation</p> <p>Follow-up: 6 months</p>	<p>Time to first pulmonary exacerbation was significantly longer in both in the lumacaftor 600 mg once daily plus ivacaftor 250 mg twice daily and the lumacaftor 400 mg twice daily plus ivacaftor 250 mg twice daily groups</p>	NA	1108 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	<p>Presentation of data did not allow an analysis of the lumacaftor doses pooled.</p>

^aThe basis for the **assumed risk** is the mean placebo group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; **CI:** confidence interval; **EQ-5D-3L:** 5-Dimension-3 Level; **EuroQol:** Euro Quality of Life Scale; **FEV₁:** forced expiratory volume at one second; **MD:** mean difference.

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: we are very uncertain about the estimate.

^a Downgraded once due to risk of bias from selective reporting: data contributing to analyses were extrapolated from published graphs or estimated. We have requested confirmation of the exact data from the study investigators. Any unpublished information we receive will be included in a future update and this judgement will be reconsidered.

Summary of findings 4. Summary of findings - dual therapy: lumacaftor plus ivacaftor (twice daily) compared with placebo for cystic fibrosis (short term)

Lumacaftor plus ivacaftor compared with placebo for cystic fibrosis

Patient or population: adults and children with cystic fibrosis

Settings: outpatients

Intervention: lumacaftor (200 mg twice daily) plus ivacaftor (250 mg twice daily)

Comparison: placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
Survival Follow-up: 24 weeks	No deaths reported.	No deaths reported.	NA	204 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	
Quality of life - total score Follow-up: 24 weeks	Outcome not reported.				NA	A higher score indicates a better outcome.
Quality of life - CFQ-R respiratory domain: absolute change from baseline Follow-up: 24 weeks	See comment.	The mean change in the CFQ-R respiratory domain was 2.50 points higher in the lumacaftor-ivacaftor group compared to the placebo group, ranging from 0.10 lower to 5.10 higher.	NA	204 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	A higher score indicates a better outcome. Data were analysed via a MMRM. Results provided by this model can be interpreted as treatment effect averaged from each study visit until week 24.
FEV₁ % predicted: relative change from baseline Follow-up: 24 weeks	Outcome not reported.				NA	Relative change from baseline in FEV ₁ was listed in the methods of the study but no numerical results were presented. if numerical data becomes available at a later date, it will be included in an update of this review.
FEV₁ % predicted: absolute change from baseline Follow-up: 24 weeks	See comment.	The mean change in FEV ₁ % predicted was 2.40 higher in the lumacaftor-ivacaftor group compared to the placebo group, ranging from 0.40 higher to 4.40 higher.	NA	204 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	Data were analysed via a MMRM. Results provided by this model can be interpreted as treatment effect averaged from each study visit until week 24.
Adverse events Follow-up: 24 weeks	There was no significant difference between the groups in terms of productive cough, nasal congestion, oropharyngeal pain, upper abdominal pain, rhinorrhoea, increased sputum, cough, pyrexia, headache, upper respiratory		NA	204 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low^{b,c}	

tract infection, abdominal pain, nausea, vomiting, fatigue and respiratory events (such as wheezing, dyspnoea, asthma and chest discomfort).

Time to first pulmonary exacerbation Follow-up: 24 weeks	Outcome not reported.	NA	Time to first pulmonary exacerbation was listed in the methods of the study but no numerical results were presented. If numerical data become available at a later date, they will be included in an update of this review.
--	-----------------------	----	--

*The basis for the **assumed risk** is the control group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; **CI:** confidence interval; **FEV₁:** forced expiratory volume at 1 second; **MMRM:** mixed model for repeated measures; **NA:** not applicable.

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: we are very uncertain about the estimate.

a Downgraded once due to indirectness: children aged 6 - 11 years were recruited in this study, therefore, results are not applicable to other age groups.

b Downgraded once due to risk of bias from selective reporting: limited data available which is adjusted for all visits. Further graphical data were available in the publication but could not be accurately extracted. We have requested confirmation of the exact data from the study investigators. Any unpublished information we receive will be included in a future update and this judgement will be reconsidered

c Downgraded once due to imprecision; few events occurred therefore CIs for occurrence of specific events are very wide.

Summary of findings 5. Summary of findings - dual therapy: lumacaftor plus ivacaftor compared with placebo for cystic fibrosis (immediate term)

Lumacaftor plus ivacaftor compared with placebo for cystic fibrosis

Patient or population: adults and children with cystic fibrosis

Settings: outpatients

Intervention: lumacaftor (200 mg) plus ivacaftor (150 mg or 250 mg twice daily)^a

Comparison: placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No of participants	Quality of the evidence	Comments
----------	--	--------------------------	--------------------	-------------------------	----------



	Assumed risk	Corresponding risk		(studies)	(GRADE)
	Placebo	Lumacaftor plus iva- captor ^a			
Survival Follow-up: 21 days ¹	No deaths reported.	No deaths reported.	NA	62 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ moderate^b
Quality of life: total score Follow-up: 21 days ¹	Outcome not reported.			NA	A higher score indicates a better outcome.
Quality of life: respiratory domain Follow-up: 21 days ¹	Outcome not reported.			NA	A higher score indicates a better outcome.
FEV₁ % predicted: relative change from baseline Follow-up: 21 days ¹	Outcome not reported.			NA	
FEV₁ % predicted: absolute change from baseline Follow-up: 21 days ¹	The mean change from baseline was 0.3.	The mean change from baseline was 1.57% predicted higher (-2.13 lower to 5.27 higher).	NA	59 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ moderate^b
Adverse events Follow-up: 21 days ¹	There were no significant differences between groups in terms of participants experiencing: cough, oropharyngeal pain, nasal congestion, dizziness, a prolonged prothrombin time, and upper respiratory tract infection.		NA	61 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low^{b,c}
Time to first pulmonary exacerbation Follow-up: 21 days ¹	Outcome not reported (see comment).			NA	Time to first pulmonary exacerbation was not reported. There was no significant difference between groups in the number of participants experiencing pulmonary exacerbations.

*The basis for the **assumed risk** is the mean placebo group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume at 1 second.

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: we are very uncertain about the estimate.

a The design of the study was 14 days of lumacaftor monotherapy (200 mg once daily) then a dose of ivacaftor (150 mg or 250 mg once daily) was added on for 7 days of combination therapy. Results presented in this table are from the combination treatment period only.

b Downgraded once due to indirectness: design of the study means that combination treatment was measured for only 7 days and prior lumacaftor monotherapy phase (see footnote 1) may have influenced results of the combination phase.

c Downgraded once due to imprecision: few events occurred therefore CIs for occurrence of specific events are very wide.

Summary of findings 6. Summary of findings - dual therapy: tezacaftor plus ivacaftor compared with placebo or ivacaftor alone for cystic fibrosis

Tezacaftor plus ivacaftor compared with placebo or ivacaftor alone for cystic fibrosis

Patient or population: adults and children with cystic fibrosis

Settings: outpatients

Intervention: tezacaftor (100 mg daily) plus ivacaftor (150 mg twice daily)

Comparison: placebo (i.e. tezacaftor placebo) or ivacaftor (150 mg twice daily)

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo or ivacaftor alone	Tezacaftor plus ivacaftor				
Survival Follow-up: up to 24 weeks	No deaths reported.	No deaths reported.	NA	522 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate ^{a,b}	
Quality of life: total score	Outcome not reported.				NA	A higher score indicates a better outcome.

Follow-up: NA						
Quality of life: CFQ-R respiratory domain: absolute change from baseline	See comment.	The mean absolute change from baseline in CFQ-R respiratory domain score in the tezacaftor-ivacaftor group was 5.10 points higher (3.20 higher to 7.00 higher) than the placebo group (result from 1 study with 510 individuals).	NA	522 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate^{a,b}	A higher score indicates a better outcome Difference in absolute change from baseline calculated by least-squares regression, hence assumed risk not presented. The mean absolute change from baseline in CFQ-R respiratory domain score in the tezacaftor plus ivacaftor group was also significantly higher than the placebo group at 4 weeks: MD 5.10 (95% CI 2.99 to 7.21) The second study (n = 18) showed that the treatment effect of tezacaftor-ivacaftor versus placebo was 6.81 points of CFQ-R respiratory domain (P = 0.2451) up to day 28.
Follow-up: up to 24 weeks						
FEV₁ % predicted: relative change from baseline	See comment.	The mean relative change from baseline in FEV ₁ % predicted in the tezacaftor-ivacaftor group was 6.80% higher (5.30% higher to 8.30% higher) than the placebo group (result from 1 study with 510 individuals).	NA	522 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate^{a,b}	Difference in relative change from baseline calculated by least-squares regression, hence assumed risk not presented. The second study (n = 18) showed no significant difference between groups in mean relative change from baseline in FEV ₁ % predicted MD 3.72 (95% CI -7.77 to 15.21).
Follow-up: up to 24 weeks						
FEV₁ % predicted: absolute change from baseline	See comment	The mean absolute change from baseline in FEV ₁ % predicted in the tezacaftor plus ivacaftor group was 4.00 % predicted higher (3.10 higher to 4.90 higher) than the placebo group (result from one study with 510 individuals).	NA	522 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate^{a,b}	Difference in absolute change from baseline calculated by least-squares regression, hence assumed risk not presented. The mean absolute change from baseline in FEV ₁ % predicted in the tezacaftor-ivacaftor group was also significantly higher than the placebo group at 4 weeks, MD 3.59 (95% CI 2.40 to 4.78), 2 studies, n = 528, I ² = 0%.
Follow-up: up to 24 weeks						
Adverse events: most commonly occurring events (occurring in at least 10% of participants)	The most commonly occurring adverse events in both groups were cough and pulmonary exacerbation. There were no significant differences between groups (99% confidence intervals) in the number of participants experiencing cough, pulmonary exacerbation, headache, nasal congestion or nasopharyngitis, increased sputum, haemoptysis, pyrexia, oropharyngeal pain, nausea or fatigue.		NA	527 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ moderate^{a,b}	
Follow-up: up to 24 weeks						
Time to first pulmonary exacerbation	The hazard ratio for pulmonary exacerbation in the tezacaftor plus-ivacaftor group, as compared with the placebo group was 0.64 (95% CI 0.46 to 0.89).		NA	504 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ moderate^{a,b}	A hazard ratio below 1 favours the tezacaftor-ivacaftor group.
Follow-up: up to 24 weeks						

*The basis for the **assumed risk** is the control group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume at 1 second; MD: mean difference; NA: not applicable.

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: we are very uncertain about the estimate.

Downgraded once due to indirectness: 1 study recruited individuals over the age of 12 (Taylor-Cousar 2017) and 1 study recruited individuals over the age of 18 with one F508del mutation and one G551D mutation (Donaldson 2018). Therefore, results are not applicable to children under the age of 12 and some results are not applicable to individuals homozygous for F508del.

One study has some unclear details related to methodological design and had unbalanced treatment group sizes and baseline characteristics (Donaldson 2018). However, this study contributed a small proportion of the evidence of this comparison (n = 18, 3% of evidence) compared to the second study in the comparison (n = 509, 97% of evidence, overall low risk of bias) (Taylor-Cousar 2017). Therefore, no downgrading is made due to potential risks of bias in the smaller study.

Summary of findings 7. Summary of findings - triple therapy: VX-659-tezacaftor-ivacaftor/VX-561 compared to control for cystic fibrosis

VX-659 plus tezacaftor plus ivacaftor or VX-561 compared with control for cystic fibrosis

Patient or population: adults with cystic fibrosis and either F508del/MF or F508del/F508del genotype

Settings: outpatients

Intervention: VX-659 (80 mg once daily, 120 mg twice daily, 240 mg once daily or 400 mg once daily) plus tezacaftor 100 mg once per day plus ivacaftor 150 mg twice daily or VX-561 150 mg once daily

Comparison: F508del/MF participants: triple placebo; F508del/F508del participants: placebo tezacaftor 100 mg once daily plus ivacaftor 150 mg twice daily

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Triple placebo or placebo-tezacaftor-ivacaftor	VX-659 plus tezacaftor plus ivacaftor or VX-561				
Survival Follow-up: 2 to 4 weeks	No deaths reported.	No deaths reported.	NA	129 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	
Quality of life: total score Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
Quality of life: CFQ-R respiratory domain: absolute change from baseline Follow-up: up to 4 weeks	See comment.	A significant improvement was seen in the VX-659 plus tezacaftor plus ivacaftor 80 mg group, MD 10.00 (95% CI 0.29 to 19.71) (F508del/MF genotype); in the VX-659 plus tezacaftor plus ivacaftor 400 mg group, MD 18.10 (95% CI 10.85 to 25.35) (F508del/F508del genotype); and in the VX-561 group, MD 20.30 (95% CI 70.5 to 33.55) (F508del/MF genotype) compared to the controls. No such differences were seen in the other dose groups.	NA	129 (2 studies)	⊕⊕⊕⊙ moderate^a	A higher score indicates a better outcome. Data were analysed via a MM-RM, hence assumed risk not presented. Results provided by this model can be interpreted as treatment effect averaged from week 2 and week 4.
FEV₁ (% predicted): relative change from baseline Follow-up: up to 4 weeks	See comment.	Significant improvements were seen in the relative change from baseline in FEV ₁ % predicted across all dose levels and genotypes when compared to placebo.	NA	117 (1 study)	⊕⊕⊕⊙ moderate^a	Data were analysed via a MM-RM, hence assumed risk not presented. Results provided by this model can be interpreted as treatment effect averaged from week 2 and week 4.



<p>FEV₁ (% predicted); absolute change from baseline</p> <p>Follow-up: 2 weeks</p>	<p>One study found a significant improvement in the absolute change from baseline in FEV₁ % predicted at the dose of 120 mg twice daily versus placebo, MD 10.00 % predicted (95% CI 3.04 to 16.96).</p>	<p>NA</p>	<p>12 (1 study)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ moderate^a</p>	<p>A second study (n = 117) found a significant improvement in the absolute change in FEV₁ (L) at all dose levels and genotypes for the interventions compared to control.</p>
<p>Adverse events</p> <p>Follow-up: 2 to 4 weeks</p>	<p>There was no significant difference in the number of participants experiencing at least 1 adverse event between the intervention and placebo groups at any dose or for any genotype. There was also no statistical difference versus placebo relating to the severity of adverse events across all doses and genotype groups.</p>	<p>NA</p>	<p>129 (2 studies)</p>	<p>⊕⊕⊕⊕ moderate^a</p>	
<p>Time to first pulmonary exacerbation</p>	<p>Outcome not reported.</p>	<p>NA</p>	<p>1 study (n = 117) did report that there was no difference in the number of courses of antibiotics required or the number of pulmonary exacerbations between groups at all dose levels and genotypes for the interventions compared to control.</p>		

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; **CI:** confidence interval; **FEV₁:** forced expiratory volume at 1 second; **MD:** mean difference; **MF:** minimal function; **MMRM:** mixed model for repeated measures; **NA:** not applicable.

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: we are very uncertain about the estimate.

^a Downgraded once due to indirectness or lack of applicability: data do not include children under the age of 12 and those with more severe disease. Also short-term data only.

Summary of findings 8. Summary of findings - triple therapy: elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor/VX-561 compared to control for cystic fibrosis

Elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor or VX-561 compared with placebo for cystic fibrosis

Patient or population: adults with cystic fibrosis and either F508del/MF or F508del/F508del genotype

Settings: outpatients

Intervention: elexacaftor (50 mg once daily, 100 mg once daily or 200 mg once daily) plus tezacaftor 100 mg once daily plus ivacaftor 150 mg twice daily or VX-561 150 mg once daily

Comparison: F508del/MF participants: triple placebo; F508del/F508del participants: placebo tezacaftor 100 mg once daily plus ivacaftor 150 mg twice daily

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Triple placebo or placebo tezacaftor plus ivacaftor	Elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor or VX-561				
Survival Follow-up: 4 weeks to 24 weeks	No deaths reported.	No deaths reported.	NA	603 (3 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	
Quality of life: total score Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
Quality of life: CFQ-R respiratory domain absolute change from baseline Follow-up: 4 weeks to 24 weeks	A significant improvement in the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor or VX-561 groups in the CFQ-R respiratory domain was observed compared to control versus placebo across all dose levels and both genotypes		NA	599 (3 studies)	⊕⊕⊕⊙ moderate^a	A higher score indicates a better outcome.
FEV₁ (% predicted): relative change from baseline Follow-up: 4 weeks to 24 weeks	A significant improvement in the relative change from baseline in FEV ₁ % predicted in the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor groups was observed across all dose levels and genotypes when compared to control groups.		NA	603 (3 studies)	⊕⊕⊕⊙ moderate^a	
FEV₁ (% predicted): absolute change from baseline Follow-up: NA	A significant improvement in the absolute change from baseline in FEV ₁ % predicted in the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor groups compared to control groups was observed in 2 studies including participants with F508del/MF genotype and F508del/F508del genotype.		NA	510 (2 studies)	NA	1 study (n = 123) reported a significant improvement in the absolute change from baseline in FEV ₁ (L) favouring the intervention across all dose levels and genotypes for the interventions compared to control.
Adverse events Follow-up: 4 weeks to 24 weeks	There was no significant difference in the number of participants experiencing at least 1 adverse event between the intervention and placebo groups at any dose or for any genotype. There was also no statistical difference versus placebo relating to the severity of adverse events across all doses and genotype groups.		NA	603 (3 studies)	⊕⊕⊕⊙ moderate^a	
Time to first pulmonary exacerbation Follow-up: 24 weeks	A longer time to pulmonary exacerbation (protocol-defined) was seen in participants in the intervention group compared to participants in the placebo group (F508del/MF genotype).		NA	403 participants (1 study)	⊕⊕⊕⊙ moderate^a	Combined data at 1 month from 2 studies (n = 230) reported a lower number of pulmonary exacerbations (either physician-defined or not clear how they were defined) in the intervention groups across all dose levels for the F508del/F508del genotype.

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; **CI:** confidence interval; **FEV₁:** forced expiratory volume at 1 second; **MD:** mean difference; **MF:** minimal function; **NA:** not applicable.

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: we are very uncertain about the estimate.

a Downgraded once due to indirectness or lack of applicability: Data do not include children under the age of 12 and those with more severe disease.

Anmerkung/Fazit der Autoren

There is insufficient evidence that corrector monotherapy has clinically important effects in pwCF with F508del/F508del.

Both dual therapies (lumacaftor-ivacaftor, tezacaftor-ivacaftor) result in similar improvements in QoL and respiratory function with lower pulmonary exacerbation rates. Lumacaftor-ivacaftor was associated with an increase in early transient shortness of breath and longer-term increases in blood pressure (not observed for tezacaftor-ivacaftor). Tezacaftor-ivacaftor has a better safety profile, although data are lacking in children under 12 years. In this population, lumacaftor-ivacaftor had an important impact on respiratory function with no apparent immediate safety concerns; but this should be balanced against the blood pressure increase and shortness of breath seen in longer-term adult data when considering lumacaftor-ivacaftor.

There is high-quality evidence of clinical efficacy with probably little or no difference in AEs for triple (elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor) therapy in pwCF with one or two F508del variants aged 12 years or older. Further RCTs are required in children (under 12 years) and those with more severe respiratory function.

Kommentare zum Review

Anteil von Kindern ist nicht berichtet. Keine Subgruppenauswertungen für Kinder

3.2 Systematische Reviews

Hamdan AHY et al., 2023 [4].

Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein Modulators in Children and Adolescents with Different CF Genotypes - Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

To determine the efficacy of the first triple CFTR protein modulators in children and adolescents with cystic fibrosis.

Methodik

Population:

- children more than 6 years of age and adolescents who were diagnosed with CF of all genotypes: including mutations leading to instability of the RNA, defect in the biogenesis of CFTR, folding and trafficking defects, as well as splicing defects

Intervention:

- first generation (Ivacaftor, Tezacaftor or in combination) and triple CFTR protein modulators (Elexacaftor, Tezacaftor, and Ivacaftor)

Komparator:

- placebo or standard of care

Endpunkte:

- lung function test, body mass index, sweat chloride test, quality of life, and safety profile

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/Medline, Clinical trials.gov, Google Scholar, Scopus, Embase, and Europe PMC
- from origin to July 28, 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias (ROB 2) assessment

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=10

Charakteristika der Population/Studien:

- A total of 1915 individuals were included for analysis of which 522 were male in the experimental group, and 4226 in the control group, while 540,427 were female in each group, respectively. A number of patients from North America who received the CFTR protein modulators were 345 out of 679, from Europe was 404 out of 759, and from Australia 100 out of 198. In the paediatric population aged more than 6 years and less than 18, 207 out of 810 took the modulators, while the number in the adolescent population was 602 out of 810.

Qualität der Studien:

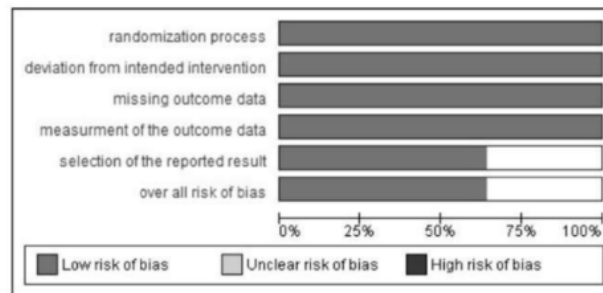


Fig. (2). Risk of bias assessment.

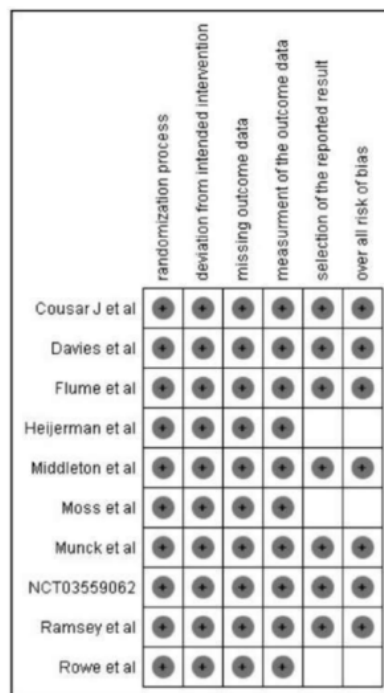


Fig. (3). Risk of Bias assessment.

Studienergebnisse:

- Absolute Change in Predicted FEV1 from Baseline A significant improvement was demonstrated in the predicative FEV1 triple therapy (MD 11.80; 95% CI 8.47 to 15.12; p value < 0.00001) [10, 19].

Combination therapy of Tezacaftor and Ivacaftor demonstrated no significant improvement in pFEV1 (MD= 1.72, 95% CI= -0.95-4.39, p value= 0.21) [23, 25, 26]. Sensitivity analysis excluding Cousar et al. decreased heterogeneity (19%) but revealed no significant difference between the treatment and control group (MD 0.35; 95% CI -0.56 to 1.26; p value= 0.45). Treatment with Ivacaftor is shown to be more beneficial compared to placebo in the improvement of pFEV1 (MD 3.51; 95% CI 0.34-6.68; p value= 0.03; I2 = 97%) [17, 18, 20, 23, 24]. The Ivacaftor group by Ramsey; Davies and Moss et al. showed no significant change through 24 weeks (MD 6.29; 95% CI -2.04 to 14.62; p value= 0.14). Similar findings were reported by Flume et al. at week 16 (MD 1.70; 95% CI -0.60 to 4.00; p value= 0.15), and Rowe et al. at week 4 and 8 (MD 0.00; 95% CI -1.00 to 1.00; p value= 1.00) (Fig. 11 A-C).

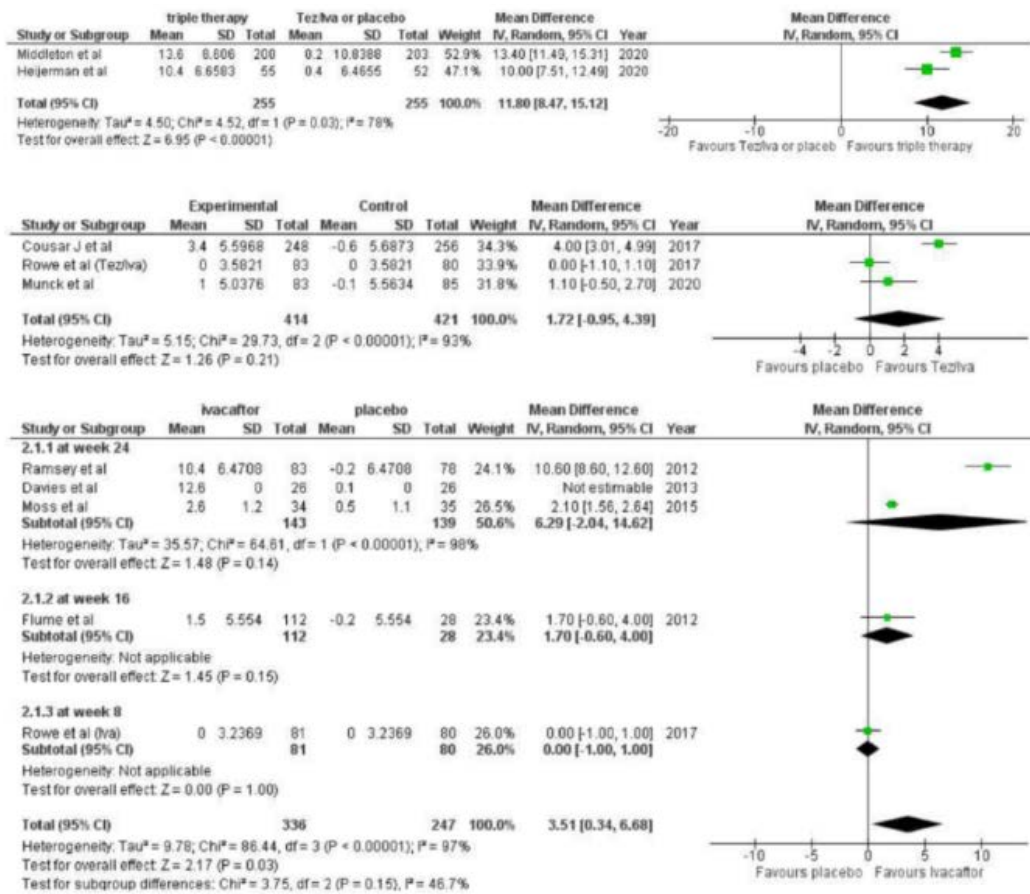


Fig. (11). Forest plot: Absolute change in predictive FEV1 from baseline outcome. (A) Triple therapy, (B) Tez/Iva combination therapy vs. control, (C) Ivacaftor single therapy. (A higher resolution / colour version of this figure is available in the electronic copy of the article).

- Absolute Change in Sweat Chloride Test from Baseline

No significant improvement in CFTR function was observed for triple therapy in comparison to placebo or Tez/Iva therapy (MD -12.57; 95% CI -94.46 to -69.32, p value= 0.76). No difference in CFTR channel was observed between the Tez/Iva and the control group (MD=4.33,95%CI=-10.43_1.78, p value<0.00001). Cousar et al. at and NCT03559062 through week 24 revealed nonsignificant decline in sweat chloride test (MD -5.14; 95% CI=-15.03 to 4.76; p value < 0.00001). Significant improvement was observed in the Ivacaftor group (MD -18.37; 95% CI -35.76 to -0.99; p value= 0.04). However, while no change has been seen for Flume et al. at week 16 (MD 0.00; 95% CI -2.70 to 2.70; p value= 1.00) and Rowe et al. at week 4 and 8 (MD 0.00, 95% CI -11.20 to 11.20, p value= 1.00), a significant reduction in sweat chloride test through 24 weeks by Ramsey; Davies and Moss et al. was seen in Ivacaftor therapy (MD -35.89; 95% CI -59.31 to -12.47; p value= 0.003) (Fig. 12 A-C) [10, 17-20, 24-26].

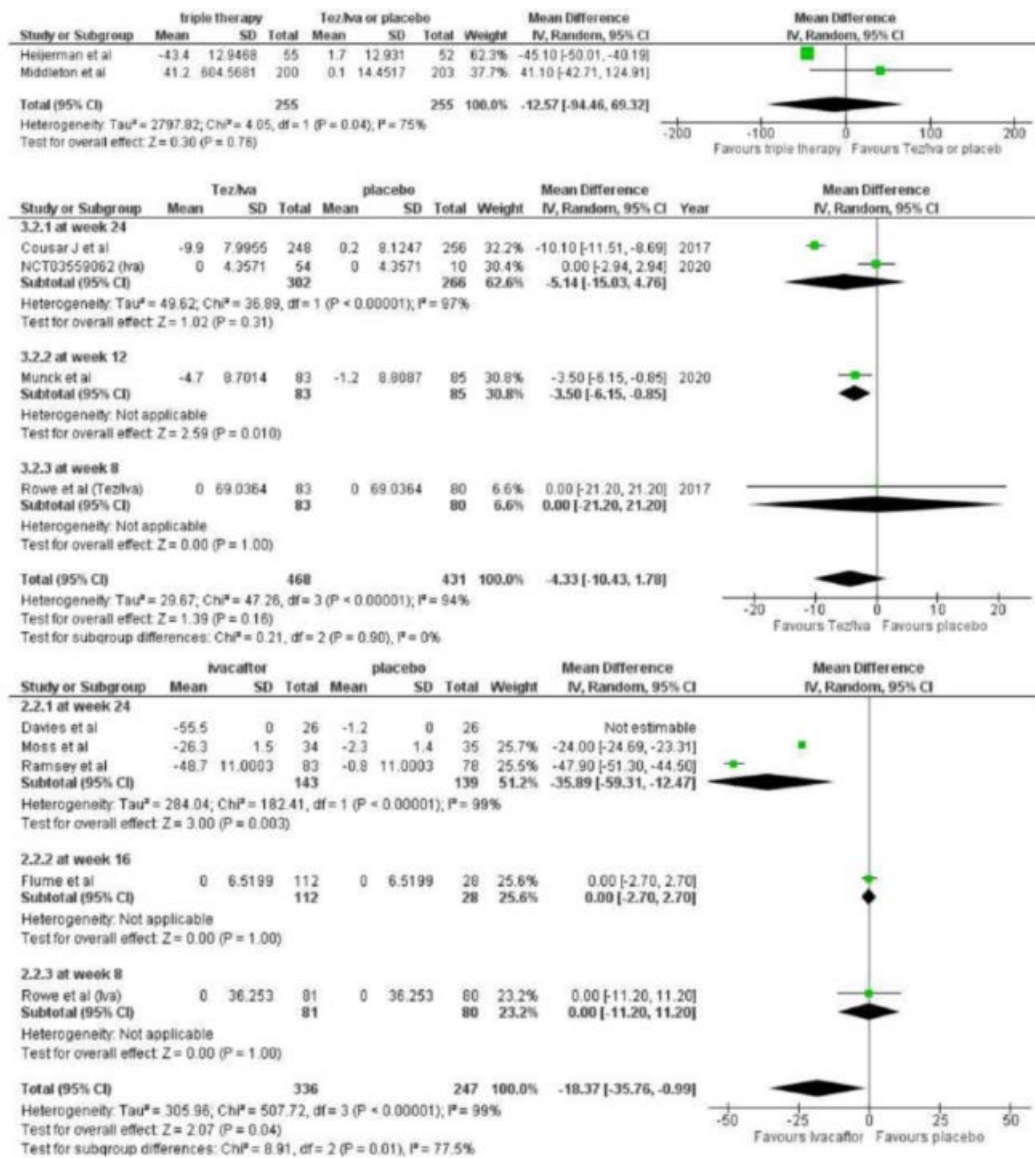


Fig. (12). Forest plot: Absolute change in sweat chloride test from the baseline outcome. (A) Triple therapy, (B) Tez/Iva combination therapy vs. control, (C) Ivacaftor single therapy. (A higher resolution / colour version of this figure is available in the electronic copy of the article).

- Absolute Change in CF-QR from Baseline Triple therapy showed significant improvement in CFQR score (MD 16.90; 95% CI 12.73-21.06, p value < 0.00001; I² = 0%) in four weeks, as compared to the standard of care (SOC) or placebo [19]. For CF-QR score, the analysis favoured placebo as compared to the combination therapy with Tez/Iva (MD 1.82; 95% CI -0.92-4.56; p value = 0.19) (Taylor-Cousar et al. 2019; Rowe et al. 2005; Munck et al. 2020, Suthersan et al., 2021) [23, 25, 26]. Sensitivity analysis based on the number of weeks of treatment did not change the results (Figs. 13A and B).
- Absolute Change in BMI from Baseline There was a non-notifiable body weight change in participants who received Tez/Iva therapy in comparison to placebo from baseline (MD 0.03, 95% CI -0.09 to 0.14; p value = 0.66) (25,26) (Fig. 14).

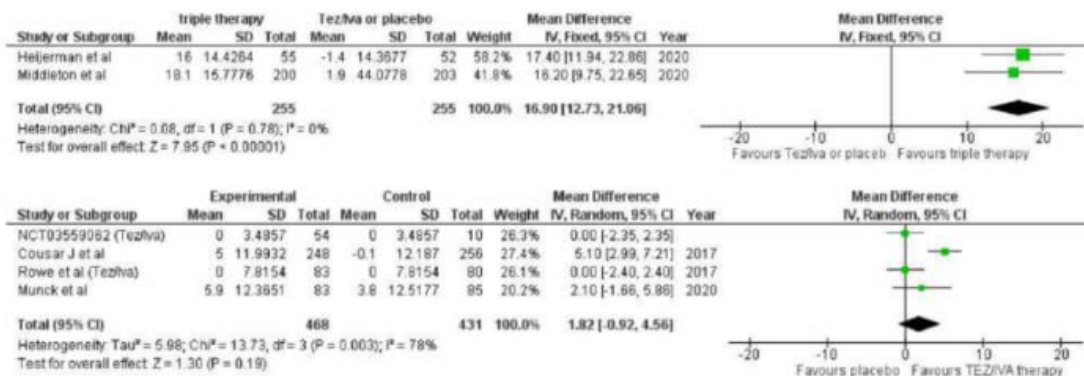


Fig. (13). Forest plot: Absolute change in CF_QR from the baseline. (A) Triple therapy, (B) Tez/Iva combination therapy vs. control. (A higher resolution / colour version of this figure is available in the electronic copy of the article).

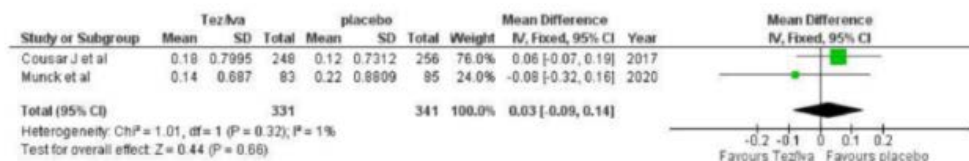


Fig. (14). Forest plot: Absolute change in BMI from the baseline- TEZ/Iva combination therapy vs. control. (A higher resolution / colour version of this figure is available in the electronic copy of the article).

- **Adverse Events** The occurrence of any adverse event with triple therapy and combination of Tez/Iva was no different from those receiving placebo or standard of care (odds ratio (OR) 0.66; 95% CI 0.40-1.10, p value= 0.11 and OR 0.71; 95% CI 0.48-1.05; p value= 0.08) [10, 19]. However, results show that placebo yielded significantly less adverse events than therapy with Ivacaftor alone (OR 0.55; 95% CI 0.36-0.85; p value= 0.006). The most common adverse events were respiratory, such as cough and pulmonary exacerbations. Cough was reported in 16.8% of the patients and pulmonary exacerbations in 21.8% [19]. Similarly, cough was reported in 15% of the patients and pulmonary exacerbations in 2% [10]. Elevated aminotransferase levels and rash were commonly associated with adverse effects in people on CFTR protein modulator therapy. The triple therapy was associated with only mild to moderate elevation of aminotransferases that did not lead to any discontinuation of therapy. Middleton reported rash as an adverse event in 22% of patients in the triple therapy group and 6.5% in the placebo group. Similarly, Heijerman reported rash in 1% of the patients in triple therapy as compared to Tez/Iva with no rash. Two patients discontinued treatment due to adverse effects in the study conducted by Middleton, whereas Heijerman reported no treatment discontinuation due to adverse effects (Figs. 15 A-C).

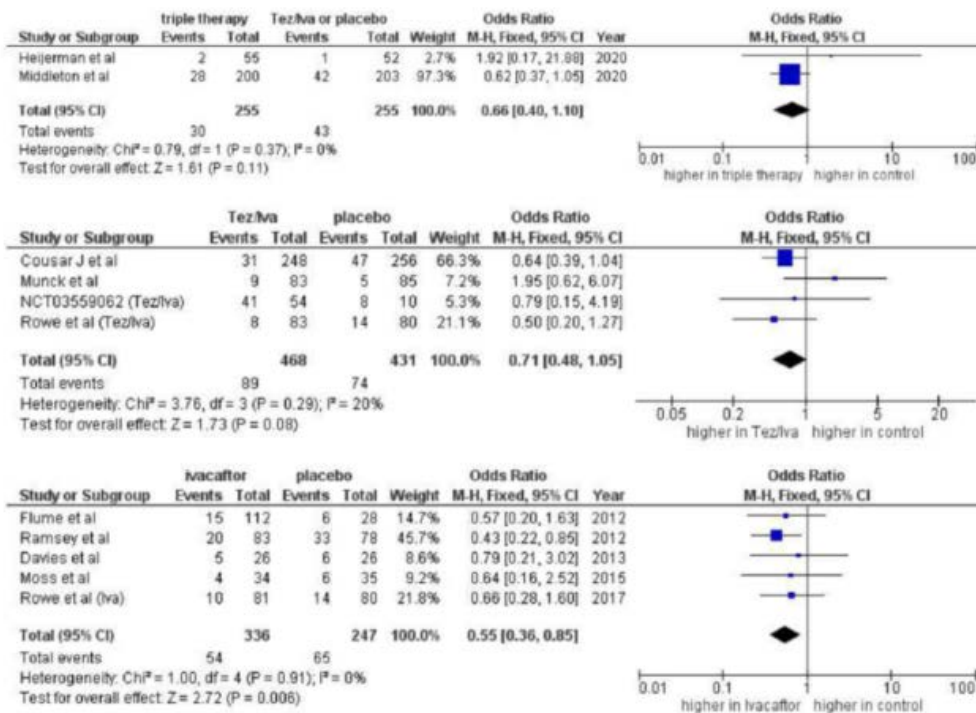


Fig. (15). Forest plot: Adverse events. (A) Triple therapy vs. Tez/IVA or placebo, (B) Tez/IVA combination therapy vs. control, (C) Ivacaftor vs. control. (A higher resolution / colour version of this figure is available in the electronic copy of the article).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In children aged ≥ 6 years old, and adolescents with F508del_CFTR mutation, Elexacaftor-Tezacaftor-ivacaftor tend to be more effective than first-generation therapy, demonstrating promising results by exhibiting significant improvement in lung function, body weight, and respiratory related quality of life.

Dawood SN et al., 2022 [1].

Newly Discovered Cutting-Edge Triple Combination Cystic Fibrosis Therapy: A Systematic Review

Fragestellung

This systematic review aims to discuss the efficacy and safety of the new triple therapy Trikafta with the help of data from various clinical trials.

Methodik

Population:

- children six years and above with CF

Intervention:

- triple combination therapy (Elexacaftor - Ivacaftor - Tezacaftor)

Komparator:

- nicht präspezifiziert

Endpunkte:

- nicht präspezifiziert

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed Central (PMC), Google Scholar, and Science Direct
- 2017-2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB, SANRA 2, AMSTAR 2

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=10

Charakteristika der Population/Studien:

First Author, Year	Study Type	Inclusion Criteria	Sample Size (dropouts)	Intervention	Outcomes
Harry GM, 2019 [3]	RCT	Patients aged 12 years and above, homozygous for Phe508del mutation, with stable disease and ppFEV1 of 40 to 90	113 (6)	Participants were randomized 1:1 to four weeks of ELX/TEZ/IVA versus TEZ/IVA alone	The ELX/TEZ/IVA group showed improvements in ppFEV1, sweat chloride concentration, and CFQ-R RD score compared to the TEZ/IVA group. ELX/TEZ/IVA was well tolerated, with no discontinuations.
PG Middleton, 2019 [6]	RCT	Patients aged 12 years of age or older with CF and Phe508del-minimal function genotypes, ppFEV1 of 40 to 90% at screening, and had stable disease during the one-month screening period before the study began	403 (3)	Participants underwent randomization and received at least one dose of active treatment (ELZ/TEZ/IVA) or placebo	The ELZ/TEZ/IVA group resulted in a ppFEV1 that was 13.8 points higher at four weeks and 14.3 points higher through 24 weeks. The rate of pulmonary exacerbations was 63% lower, respiratory domain score on the CFQ-R RD 20.2 points higher, and a sweat chloride concentration 41.8 mmol per liter lower.
Edith T, 2021 [7]	RCT	Children aged 6 to 11 years, with CF, and either F/F or F/MF genotypes.	66 (2)	Children weighing <30 kg received 50% of the ELX/TEZ/IVA adult daily dose, whereas children weighing >30 kg received the total adult daily dose	ELX/TEZ/IVA treatment improved the ppFEV1, CFQ-R RD score, lung clearance index 2.5, and sweat chloride; body mass index-for-age z-score increased over the 24-week treatment period when compared with the pretreatment baseline.
David P, 2022 [10]	RCT	CF patients aged 12 years or older with at least one Phe508del allele starting ELZ/TEZ/IVA for the first time	487 (7)	Assessments occurred before and 1, 3, and 6 months into ELZ/TEZ/IVA therapy.	Six months into ELZ/TEZ/IVA therapy, ppFEV1 improved from baseline, CFQ-R RD score improved by 20.4 points, and sweat chloride decreased. BMI also significantly increased.

TABLE 4: Main features of the randomized control trials chosen for this review

Four final randomized control trials with similar inclusion criteria were chosen for this review and have been summarized in this table.

Randomized control trial (RCT); Phenylalanine 508 deletion mutation (Phe508del); Percent predicted forced expiratory volume in one second (ppFEV1); Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA); Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA); Cystic fibrosis questionnaire-revised respiratory domain (CFQ-R RD); Cystic fibrosis (CF); Homozygous for the Phe508del-cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutation (F/F); Heterozygous for the Phe508del-cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutation and a minimal function cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutation (F/MF); Body mass index (BMI).

First Author, Year	Study Type	Inclusion Criteria	Key points
Tewkesbury, 2021 [4]	Narrative Review	NR	Modulator therapies are likely to improve the course of the CF disease and its management
Marika, 2021 [8]		CF patients with Phe508del/unknown genotype	Treatment of ex vivo models of nasal epithelial cells with ELX/TEZ/IVA showed excellent responsiveness
Jennifer, 2019 [2]	Systematic Review	Patients aged 12 and above with genotype Phe508del/MF or Phe508del/Phe508del, stable CF disease, and FEV1 % between 40 and 90	Next-generation CFTR correctors VX-659 and VX-445, each in triple combination with tezacaftor and ivacaftor, improve CFTR function in vitro and have shown improvements in phase 2 studies in patients with CF with one or two Phe508del-CFTR alleles.
Andrea, 2020 [11]		Patients aged six years and above, phase 2 and phase 3 trials published from 2005 to 2020	Most studies assessed ppFEV1, safety, and tolerability of ELX/TEZ/IVA as their primary outcome, and all showed clinical improvement
Aniello, 2021 [12]		NR	CFTR modulators have been shown to change the clinical course of the CF in patients heterozygous for Phe508, especially if started at a young age
Dagenais, 2021 [13]		Full manuscripts or conference abstracts of observational studies, case series, and case reports from 2012 to 2020, participants that had a diagnosis of CF that received at least one dose of a CFTR modulator (i.e., IVA, LUM/IVA, TEZ/IVA, or ELX/TEZ/IVA) in the real-world setting, and reported adverse events that occurred while participants were receiving the CFTR modulator.	The types of adverse events reported generally aligned with what has been observed in clinical trials. It is necessary to monitor these effects in people with CF on CFTR modulators in the real-world setting to help better understand potential adverse events and patient characteristics that may be associated with a higher risk of specific adverse events.

TABLE 5: Main features of the narrative and systematic reviews accepted for the review

A total of two narrative reviews and four systematic reviews were included in this review. The details of the included studies are summarized in this table.

Not reported (NR); Cystic fibrosis (CF); Phenylalanine 508 deletion mutation and an unknown genotype (Phe508del/unknown genotype); Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA); Phenylalanine 508 deletion mutation and a minimal function CFTR mutation (Phe508del/MF); Homozygous for phenylalanine 508 deletion mutation (Phe508del/Phe508del); Forced expiratory volume in one second (FEV1); Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR); Chloride channel agonist currently only used in clinical trials (VX-659); Elexacaftor (VX-445); Phenylalanine 508 deletion mutation-cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (Phe508del-CFTR); Percent predicted forced expiratory volume in one second (ppFEV1); Phenylalanine 508 gene mutation (Phe508); Ivacaftor (IVA); Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA); Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA).

Qualität der Studien:

Quality Assessment Tool	Type of Study	Total Score	Accepted Score (>70%)	Number of Accepted Studies (#)
CCRB	RCTs	7	5	4; Harry GM et al. 2019[3], PG Middleton et al. 2019[6], Edith T et al. 2021 [7], David P et al. 2022 [10].
SANRA 2	Narrative Review	12	9	2; Tewkesbury et al. 2021 [4], Marika et al. 2021 [8].
AMSTAR 2	Systematic Review, Meta-Analysis	16	12	4; Jennifer et al. 2019 [2], Andrea et al. 2020 [11], Aniello et al. 2021 [12], Dagenais et al. 2021 [13].

TABLE 3: Details of the quality assessment and the tools used for the final articles accepted for his review

Cochrane collaboration risk of bias tool (CCRB); Randomized controlled trials (RCTs); Scale for the assessment of narrative review articles 2 (SANRA 2); Assessment of multiple systematic reviews 2 (AMSTAR 2).

Studienergebnisse:

First Author, Year	Phase of RCT	Study Duration	Population	Genotype	N	Outcomes
Harry GM, 2019 [3]	III	Eight weeks - Four weeks tezacaftor/ivacaftor run-in - Four weeks trial	Children 12 years or older with 40-90% ppFEV1 and stable disease during the screening period	F/F	n = 52 (tezacaftor, ivacaftor)	Δ ppFEV1: +0.4 Δ Sweat Cl-: +1.7 Δ CFQ-R RD: -1.4
					n = 55 (elxacaftor, tezacaftor, ivacaftor)	Δ ppFEV1: 10.4 Δ Sweat Cl-: -43.4 Δ CFQ-R RD: +16.0
P.G. Middleton, 2019 [6]	III	24 weeks	Children 12 years or older with 40-90% ppFEV1 and stable disease during screening period	F/MF	n = 203 (placebo)	Δ ppFEV1 at 4 weeks: -0.2 Δ ppFEV1 at 24 weeks: -0.4 Δ Sweat Cl-: -0.4 Δ CFQ-R RD: -2.7 Δ BMI: +0.09
					n = 200 (elxacaftor, tezacaftor, ivacaftor)	Δ ppFEV1 at 4 weeks: +13.6 Δ ppFEV1 at 24 weeks: +13.9 Δ Sweat Cl-: -42.2 Δ CFQ-R RD: +17.5 Δ BMI: +1.13 Rate Ratio PEx: 0.37
Edith T., 2021 [7]	III	26 weeks - Two weeks pharmacokinetics study - 24 weeks open label study	Children aged six to eleven years	F/MF	n = 37 (elxacaftor, tezacaftor, ivacaftor)	Δ ppFEV1: +9.1 Δ CFQ-R RD: +6.9 Δ LCI2.5: -1.72 Δ Sweat Cl-: -55.1
				F/F	n = 29 (elxacaftor, tezacaftor, ivacaftor)	Δ ppFEV1: +11.2 Δ CFQ-R RD: +7.0 Δ LCI2.5: -1.64 Δ Sweat Cl-: -70.4

TABLE 6: Clinical trials summary

Randomized controlled trial (RCT); Percentage predicted forced expiratory volume in 1 s (ppFEV1); Phe508del/Phe508del (F/F); Sweat chloride (sweat Cl-); Cystic fibrosis quality of life-revised, respiratory domain (CFQ-R RD); Phe508del/minimal function (F/MF); Body mass index (BMI); Pulmonary exacerbation (PEx); Lung clearance index (LCI-).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In summary, the development of triple therapy has undoubtedly revolutionized the treatment of CF patients. Larger groups of patients have been given a chance at better standards of life, owing to Trikafta. With very few reported side effects, the future of this medication looks promising. However, as new treatments become available, their long-term safety must be assessed for healthcare providers to treat patients effectively. Although the potential adverse events of these medications have been explored in clinical trials, data from real-life experiences with CF patients using CFTR modulators should be shared to establish a more comprehensive conclusion. Furthermore, there remains a sizeable minority of patients who do not qualify for/cannot obtain these medications, which provides future research objectives for CF researchers.

Wang Y et al., 2022 [12].

Efficacy and Safety of Triple Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Patients With Cystic Fibrosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

Cystic fibrosis is a rare, recessive, progressive genetic disease caused by dysfunction of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) protein. Small molecules have recently been developed to treat the molecular consequences of CFTR mutations and restore CFTR protein function. However, the data on triple combination therapy (mainly from Vertex Pharmaceuticals, which is most tested in clinical trials) are limited. This meta-analysis was aimed to assess the efficacy and safety of this therapy according to different mutation genotypes and comparators.

Methodik

Population:

- patients diagnosed with CF with at least one p.Phe508del CFTR mutation

Intervention:

- triple combination therapy (next-generation corrector plus corrector plus potentiator) for CF

Komparator:

- placebo treatment or active control therapy

Endpunkte:

- primary outcomes included the absolute change from baseline in predicted forced expiratory volume in 1 s (ppFEV1), absolute change from baseline in sweat chloride concentration and absolute change from baseline in Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) respiratory domain score;
- secondary outcomes included adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science and Cochrane Library
- before 31 December 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=6

Charakteristika der Population/Studien:

TABLE 1 | The main characteristics of included studies.

Author	Year	Setting	Treatment duration	Triple therapy	Placebo/Active placebo	No. of patients included in analysis		Genotypes
						Triple therapy	Placebo or active placebo	
Davies	2018	Multicenter	4 weeks	VX-659(400 mg) TEZ ^a (100 mg) IVA ^b (300 mg)	Triple placebo or Placebo + TEZ(100 mg)+IVA(300 mg)	40	28	F/MF ^c and F/F ^d
Keating	2018	Multicenter	4 weeks	VX-445(ELX) (200 mg) TEZ(100 mg) TEZ(100 mg)	Triple placebo or Placebo + TEZ(100 mg)+IVA(300 mg)	42	19	F/MF and F/F
Heijerman	2019	Multicenter	4 weeks	ELX ^e (200 mg) TEZ(100 mg) IVA(300 mg)	TEZ(100 mg)+IVA(300 mg)	55	52	F/F
Middleton	2019	Multicenter	24 weeks	ELX(200 mg) TEZ(100 mg) IVA(300 mg)	Triple placebo	200	203	F/MF
Barry	2021	Multicenter	8 weeks	ELX(200 mg) TEZ(100 mg) IVA(300 mg)	TEZ(100 mg)+IVA(300 mg) or IVA(300 mg)	132	126	F-gating ^f /RF ^g
Sutharsan	2021	Multicenter	24 weeks	ELX(200 mg) TEZ(100 mg) IVA(300 mg)	TEZ(100 mg)+IVA(300 mg)	87	88	F/F

^aTEZ: tezacaftor.

^bIVA: ivacaftor.

^cF/MF: p.Phe508del-minimal function.

^dF/F: p.Phe508del-p.Phe508del.

^eELX: elexacaftor (VX-445)

^fF-gating: p.Phe508del-gating.

^gRF: p.Phe508del-residual function.

Qualität der Studien:

Supplementary Table 3 Risk of bias assessment of RCTs using the Cochrane Collaboration tool

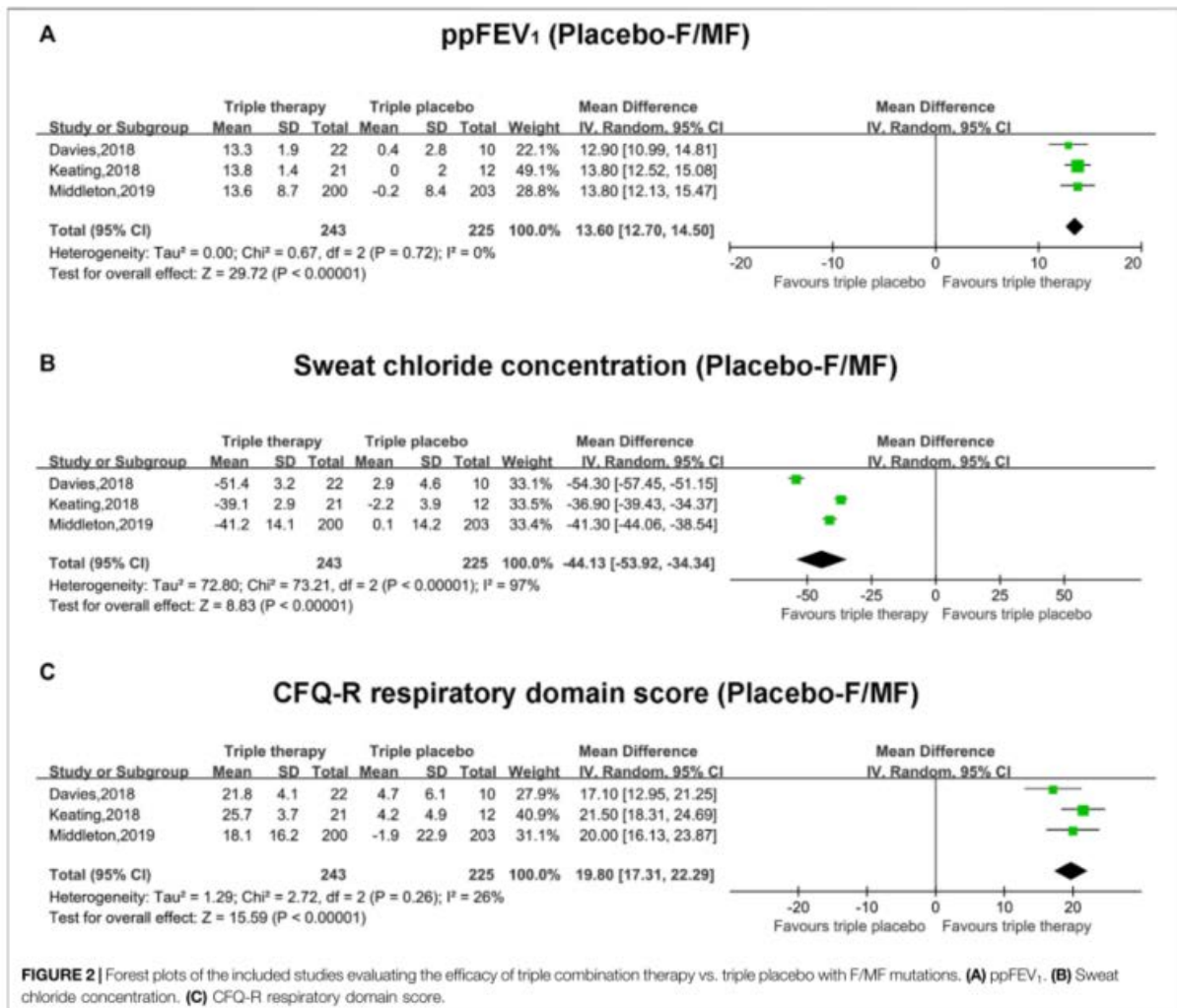
Study	Random sequence generation	Allocation concealment	Performance bias	Detection bias	Attrition bias	Reporting bias
Davies	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Keating	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Heijerman	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Middleton	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Barry	Low	Low	Low	Low	Low	Low

RCT, Randomized controlled trial

Studienergebnisse:

- Pooled Analysis of Primary Outcomes (ppFEV1, Sweat Chloride Concentration and CFQ-R Score) With Triple Placebo Comparator and F/MF Mutation

The pooled estimate of the absolute change in ppFEV1 in the triple combination therapy group was significantly higher than that of the triple placebo group (mean difference, MD, 13.6; 95% CI, 12.7–14.5), and the heterogeneity was significantly small (I² = 0%) (Figure 2A). The pooled estimate of the absolute change in the sweat chloride concentration in the triple combination therapy group was clearly lower than that in the triple placebo group (MD, -44.13; 95% CI, -53.92 to -34.34); however, the heterogeneity was significantly high (I² = 97%, p < 0.001) (Figure 2B). Moreover, the pooled outcome of CFQ-R was much higher in the triple combination therapy group than the triple placebo group (MD, 19.8; 95% CI, 17.31–22.29), with relatively unclear heterogeneity (I² = 26%) (Figure 2C).



- Pooled Analysis of Primary Outcomes (ppFEV₁, Sweat Chloride Concentration and CFQ-R Score) With Active Control Comparator and all Mutations and Subgroup Analysis of F/F Mutations

The pooled estimate of the absolute change in ppFEV₁ in the triple combination therapy group was significantly higher than that in the active group (MD, 8.74; 95% CI, 5.56–11.92), but the heterogeneity was significant (I² = 94%, p < 0.001) (Figure 3A). After the data from Barry et al. (Barry et al., 2021), containing F-gating or RF mutations, were omitted, subgroup analysis was conducted in patients with F/F mutations. The pooled estimate of ppFEV₁ in the triple combination therapy group was still higher than that in the active group (MD, 10.00; 95% CI, 9.09–10.92). Moreover, the heterogeneity became non-significant (I² = 0%) (Figure 3A). The pooled estimate of the absolute change in sweat chloride concentration in the triple combination therapy group was clearly lower than that in the active group (MD, -39.26; 95% CI, -48.17 to -30.36), with clear heterogeneity (I² = 97%, p < 0.001) (Figure 3B). Subgroup analysis indicated that the pooled estimate of the sweat chloride concentration in the triple combination therapy group was lower than that in the active group in patients with F/F mutations (MD, -43.58; 95% CI, -45.84 to -41.32), and the heterogeneity was not clear (I² = 46%) (Figure 3B). The pooled outcome of the absolute change in CFQ-R in the triple combination therapy group was significantly higher than that in the active group (MD, 14.63; 95% CI, 11.11–18.16), and the heterogeneity was significant (I² = 73%, p = 0.005) (Figure 3C). Subgroup analysis was conducted in patients with F/F mutations, and the

pooled estimate of CFQ-R in the triple combination therapy group was still clearly higher than that in the active group (MD, 16.40; 95% CI, 14.41–18.39). In addition, the heterogeneity became non-significant ($I^2 = 0\%$) (Figure 3C).

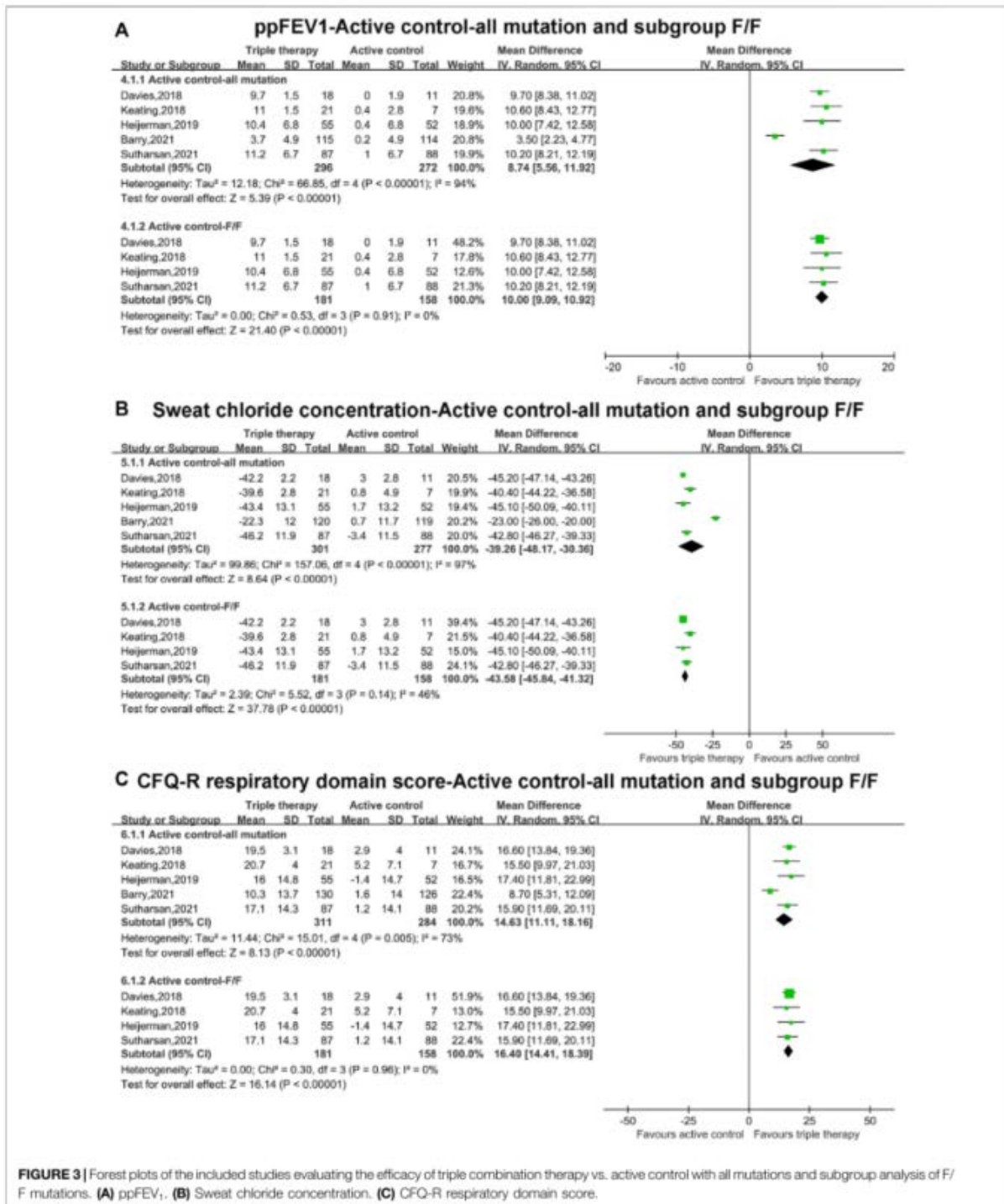


FIGURE 3 | Forest plots of the included studies evaluating the efficacy of triple combination therapy vs. active control with all mutations and subgroup analysis of F/F mutations. (A) ppFEV₁, (B) Sweat chloride concentration, (C) CFQ-R respiratory domain score.

- Adverse Events

Between the Triple Combination Therapy Group and Placebo/ Active Control Group The pooled incidence of any adverse events in the triple combination therapy group was nearly the same as that in the placebo group (RR, 0.96; 95% CI, 0.92–1.01), with insignificant heterogeneity ($I^2 = 0\%$) (Figure 4A). Similarly, the pooled incidence of any adverse events in the triple combination therapy group was equivalent to that in the

active group (RR, 0.98; 95% CI, 0.90–1.06), without clear heterogeneity (I2 =0%) (Figure 4B). Most of these adverse events were considered mild or moderate in the triple combination therapy group and placebo/active control group (Tables 2, 3). Furthermore, no clear differences were observed in adverse events leading to discontinuation of the trial regimen among the patients in the triple combination therapy group and placebo/active control

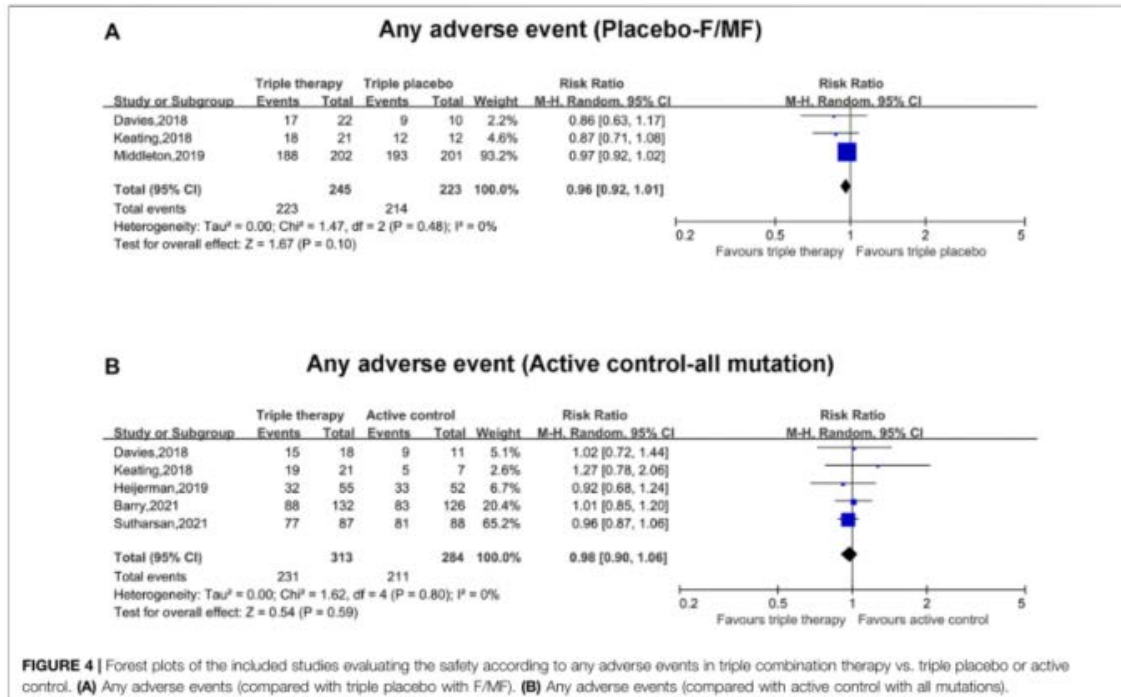


TABLE 2 | Adverse event for placebo control with p.Phe508del-minimal function genotype.

Adverse event	Davies		Keating		Middleton	
	Number of patients (percent)					
	Triple therapy (N = 22)	Placebo (N = 10)	Triple therapy (N = 21)	Placebo (N = 12)	Triple therapy (N = 202)	Placebo (N = 201)
Any adverse event	17 (77)	9 (90)	18 (86)	12 (100)	188 (93.1)	193 (96.0)
Maximum severity of adverse event						
Mild	6 (35)	5 (56)	13 (72)	5 (42)	67 (33.2)	53 (26.4)
Moderate	10 (59)	4 (44)	5 (28)	6 (50)	102 (50.5)	125 (62.2)
Severe	1 (6)	0	0	1 (8)	19 (9.4)	14 (7.0)
Serious adverse event	1 (5)	3 (30)	0	2 (17)	28 (13.9)	42 (20.9)
Adverse event leading to discontinuation of the trial regimen	0	0	0	0	2 (1.0)	0
Most common adverse events						
Cough	4 (18)	1 (10)	7 (33)	1 (8)	34 (16.8)	77 (38.3)
Infective pulmonary exacerbation of cystic fibrosis	4 (18)	2 (20)	2 (10)	4 (33)	44 (21.8)	95 (47.3)
Headache	4 (18)	0	NA	NA	35 (17.3)	30 (14.9)
Oropharyngeal pain	4 (18)	0	NA	NA	20 (9.9)	25 (12.4)
Sputum increased	3 (14)	0	5 (24)	3 (25)	40 (19.8)	39 (19.4)
Hemoptysis	NA	NA	2 (10)	2 (17)	11 (5.4)	28 (13.9)

Anmerkung/Fazit der Autoren

CFTR modulators in triple combination achieve better clinical results than placebo and active control, and result in comparable adverse events.

Kommentare zum Review

Anteil der Kinder nicht berichtet. Keine Subgruppenauswertung für Kinder

Habib AR et al., 2019 [3].

A Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of CFTR Modulators in Cystic Fibrosis.

Fragestellung

to evaluate the impact of CFTR modulators on lung function and other clinically important outcomes including pulmonary exacerbations, hospitalizations, respiratory symptoms, nutritional status, and adverse events in individuals with CF.

Methodik

Population:

- patients with CF

Intervention:

- CFTR modulators (e.g. potentiators, correctors, translational read-through agents)

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Primary outcome: Change in percent-predicted forced expiratory volume in one second (ppFEV1)
- Secondary efficacy outcomes: pulmonary exacerbations (PE_x), hospitalization due to PE_x, respiratory symptoms (i.e., Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) Respiratory domain), and nutritional status (i.e., body mass index and weight).
- Adverse events, serious adverse events (including deaths) leading to treatment discontinuation, and the prevalence of elevated liver function tests (LFTs)

Recherche/Suchzeitraum:

- From January 1, 2005 to March 31, 2018. Online databases searched included: MEDLINE, EMBASE, ACP Journal Club, Cochrane Central Register for Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Methodology Register (CMR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment (HTA), and NHS Economic Evaluation Database (NHSEED).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight phase 3 and six phase 2 studies

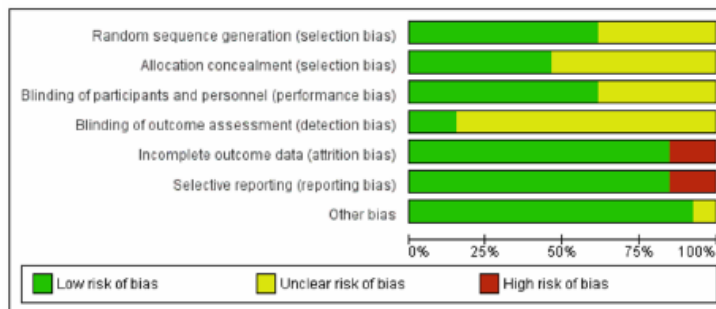
Charakteristika der Population:

Generic name	Genotypes investigated	Type of CFTR Modulator	No. of Studies
Ataluren	Nonsense mutation ≥ 1 allele	Translational readthrough agent – promotes ribosomal readthrough of premature termination codons to enable the production of full-length, functional CFTR	1
Ivacaftor (IVA)	F508del homozygous; F508del heterozygous G551D ≥ 1 allele; R117H ≥ 1 allele	CFTR “potentiator” – increases CFTR channel open probability (i.e., the fraction of time that the channel remains open)	5
Lumacaftor (LUM)	F508del homozygous	CFTR “corrector” – corrects CFTR misprocessing to increase the amount of cell surface-localized protein	2
Lumacaftor-ivacaftor (LUM-IVA)	F508del homozygous; F508del heterozygous	Combination CFTR corrector and potentiator	5
Tezacaftor (TEZ)	F508del homozygous	CFTR “corrector” – corrects CFTR misprocessing to increase the amount of cell surface-localized protein	1
Tezacaftor-ivacaftor (TEZ-IVA)	F508del homozygous; F508del/G551D	Combination CFTR corrector and potentiator	2

Table 1. CFTR Modulators Investigated in Phase 2 and 3 Clinical Trials. Abbreviations: CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator.

Qualität der Studien:

- Most studies were considered ‘low risk’ for selection, performance, and attrition bias.



Studienergebnisse:

- Primary outcome (ppFEV1):
 - Of all the CFTR modulators examined to date, individuals with a G551D mutation treated with IVA experienced the largest improvement in ppFEV1 compared to placebo (n = 2 studies; n = 213; weighted absolute mean difference 10.8, 95% CI: 9.0–12.7) with no heterogeneity (I² = 0%) in results between studies.
 - For F508del homozygous individuals 12 years and older, ppFEV1 significantly improved with LUM-IVA and TEZ-IVA compared to placebo. The effect size was similar for TEZ-IVA (n = 2 studies; n = 535; weighted absolute mean difference 4.0, 95% CI: 3.2–4.8) and higher dose LUM-IVA (n = 3 studies; n = 755; weighted absolute mean difference 3.4, 95% CI: 2.4–4.4).
 - For individuals 6–11 years, there was a mild increase in ppFEV1 for LUM-IVA compared to placebo (n = 1 study; n = 204; absolute mean difference 2.4, 95% CI: 0.4–4.4)¹⁹. No significant treatment effect was observed with IVA or TEZ alone, and there was a trend toward worsening in ppFEV1 for F508del homozygous individuals treated with higher doses of LUM (Fig. 3A).
 - For F508del heterozygous individuals, there was no significant improvement in ppFEV1 on LUM or LUM-IVA. In a small study involving individuals with F508del/G551D, TEZ-IVA did not lead to a significant improvement in ppFEV1 compared to IVA alone.

- For individuals with the R117H mutation on at least one allele, IVA did not lead to an overall improvement in ppFEV1 compared to placebo, but there was a significant improvement in a pre-defined subgroup analysis restricted to adults (n = 50; absolute mean difference 5.0, 95% CI 1.2–8.8).
- For individuals with a nonsense mutation on at least one allele, ataluren did not result in a significant relative improvement in ppFEV1 compared to placebo.
- Secondary outcomes
 - Pulmonary exacerbations (PEx): Of all the CFTR modulators examined, individuals (≥12 years old) with a G551D mutation receiving IVA derived the greatest reduction in PEx risk compared to placebo (n = 1 study; n = 161; OR 0.39, 95% CI: 0.21–0.74). LUM-IVA and TEZ-IVA also significantly reduced the risk of PEx compared to placebo in F508del homozygous individuals (≥12 years old) but the risk reduction was less than that observed with IVA in G551D. In comparison to placebo, no significant reduction in PEx risk was observed for F508del homozygous individuals or individuals with the R117H mutation on at least one allele receiving IVA, nor for individuals with a nonsense mutation receiving ataluren.
 - Pulmonary exacerbations (PEx) requiring hospitalization: LUM-IVA reduced the risk of PEx requiring hospitalization in F508del homozygous individuals. TEZ-IVA also significantly reduced the rate of PEx leading to hospitalization compared to placebo (n = 1 study; n = 504; rate ratio 0.53, 95% CI 0.34–0.82) but a risk ratio could not be calculated. Individuals with the G551D mutation on at least one allele treated with IVA also experienced a reduction in the risk of PEx requiring hospitalization but this was not statistically significant.
 - CFQ-R respiratory domain: Compared to placebo, CFQ-R Respiratory domain scores improved to a similar extent for IVA treated individuals (≥6 years old) with the G551D mutation on at least one allele (n = 3 studies; n = 236; weighted absolute mean difference: 7.2, 95% CI: 3.3–11.1), IVA treated individuals ≥18 years old with at least one R117H mutation (n = 1 study; n = 69; absolute mean difference: 8.4, 95% CI: 2.2–14.6), and for LUM-IVA treated F508del heterozygous individuals ≥18 years old (n = 1 study; n = 125; absolute mean difference: 6.5, 95% CI 1.4–11.6).
 - CFQ-R Respiratory domain scores also significantly improved with TEZ-IVA and LUM-IVA in F508del homozygous individuals (≥12 years old) but the mean difference did not exceed the minimal clinically important difference (MCID) for LUM-IVA. Furthermore, there was no significant improvement in CFQ-R Respiratory domain scores for patients 6–11 years old on LUM-IVA compared to placebo.
 - There was worsening of the CFQ-R Respiratory domain score for F508del homozygous and heterozygous individuals (≥18 years old) on LUM alone. In a small phase 2 study involving individuals with F508del/G551D, TEZ-IVA did not lead to significant improvement in the CFQ-R Respiratory domain compared to IVA alone. For individuals with a nonsense mutation on at least one allele, ataluren did not modify CFQ-R Respiratory domain score compared to placebo.
 - Nutritional outcomes (BMI and weight): For individuals with at least one G551D mutation (≥6 years old), significant improvements in weight were observed on IVA compared to placebo (n = 2 studies; n = 213; weighted absolute mean difference: 2.8 kg, 95% CI: 1.8–3.8). For F508del homozygous individuals (≥12 years old), a clinically modest but statistically significant increase in BMI was observed for both doses of LUM-IVA compared to placebo; however, no significant treatment effect was seen in individuals 6–11 years on LUM-IVA. TEZ-IVA did not lead to improvement in BMI compared to placebo in individuals 12 years and older. For

F508del heterozygous individuals (≥ 18 years old), LUM-IVA did not result in significant improvement in weight or BMI compared to placebo²⁶. There were no significant improvements in BMI compared to placebo among IVA treated individuals with an R117H mutation or ataluren treated individuals with a nonsense mutation (data not shown).

- Adverse event reporting: CFTR modulators were generally well tolerated compared to placebo. For studies involving F508del homozygous and heterozygous individuals, those assigned to LUM had increased dyspnea and “abnormal respiration” compared to placebo. F508del homozygous and heterozygous subjects assigned to LUM and LUM-IVA also had more respiratory-related adverse events leading treatment discontinuation compared to placebo. For the one study involving individuals with a nonsense mutation, subjects receiving ataluren had increased incidence of acute kidney injury compared to placebo (15% vs. <1%) resulting in higher rates of treatment discontinuation.
- The prevalence of LFT abnormalities was generally similar between treatment and placebo, however there were a few exceptions. A greater proportion of G551D patients had severe ALT elevations ($>8x$ ULN) on IVA compared to placebo (3.6% vs 0%). Milder elevations in AST (2–3X ULN) were observed for G551D patients on IVA and ALT or AST ($>3X$ ULN) in F508del homozygous children aged 6–11 on LUM-IVA compared to placebo.

Fazit der Autoren

In conclusion, based on randomized placebo-controlled parallel design trials, CFTR potentiation with IVA in individuals with a G551D mutation is safe, and results in robust clinical benefits compared to placebo and to date is superior to the effects observed with CFTR modulators in other CF genotypes. The effects of TEZ-IVA and LUM-IVA in F508del homozygous individuals are comparable with respect to the magnitude of change in ppFEV1 and PEx risk reduction but TEZ-IVA is safer and leads to greater improvement in respiratory symptoms.

Kommentar zum Review

- Keine Subgruppenanalysen nach Alter

Wu HX et al., 2019 [13].

Efficacy and Safety of CFTR Corrector and Potentiator Combination Therapy in Patients with Cystic Fibrosis for the F508del-CFTR Homozygous Mutation: A Systematic Review and Meta-analysis.

Fragestellung

to assess the efficacy and safety of CFTR corrector and potentiator combination therapy on ppFEV1, BMI and CFQ-R respiratory domain score in CF patients with the F508del-CFTR homozygous mutation.

Methodik

Population:

- CF patients with the F508del-CFTR mutation

Intervention/Komparator:

- CFTR corrector and potentiator combination therapy vs. Placebo

Endpunkte:

- ppFEV1, the CFQ-R respiratory domain score, BMI, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, and Embase to October 26, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Five RCTs, including a total of 1637 participants with the F508del-CFTR homozygous mutation
- 1035 were allocated to receive combination therapy, while 582 were administered placebo

Qualität der Studien:

- All RCTs were at low risk of bias. No study was excluded for low quality (GRADE).

Studienergebnisse:

- Primary analysis revealed that combination therapy increased ppFEV1 (MD 2.38, 1.62–3.15,
- $P < 0.00001$), improved CFQ-R respiratory domain score (MD 2.59, 0.96–4.22, $P = 0.002$) and BMI (MD 0.21, 0.03–0.39, $P = 0.02$) in CF patients with the F508del-CFTR mutation.
- In secondary analysis, combination therapy had no impact on the number of participants reporting AEs (OR 0.88, 0.58–1.33, $P = 0.53$), but increased the proportion of discontinued treatments due to AEs (OR 2.71, 1.3–5.63, $P = 0.008$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

This study shows that CFTR corrector and potentiator combination therapy has an acceptable safety profile and shows improvement in lung function, nutritional status and clinical score in CF subjects homozygous for F508del. It also indicates the combination therapy potential as a novel, effective regimen for CF with F508del homozygous mutation.

Kommentar zum Review

Keine Subgruppenanalysen nach Alter

3.3 Leitlinien

Hammermann J et al., 2020 [7] [5] [6].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie.

Zielsetzung/Fragestellung

Damit die Vorteile des neu eingeführten Neugeborenen-Screenings durch die frühere Diagnose und den früheren Therapiebeginn für die Patienten tatsächlich in Lebenszeit und -qualität umgesetzt werden können und um die Versorgung von Kindern mit Mukoviszidose in den ersten beiden Lebensjahren zu optimieren, soll mit dieser Leitlinie eine Orientierungshilfe für die sinnvolle und notwendige Diagnostik und Behandlung zur Verfügung gestellt werden.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- systematische Literaturrecherchen in der MEDLINE und der Cochrane Library: 2017

LoE/GoR

Evidenzlevel	Therapiestudien (auch Beobachtungsstudien)	Diagnostikstudien
1a	Systematischer Review von RCTs	Systematischer Review von Level 1 Diagnostikstudien
1b	Einzelne RCTs	Kohortenstudien mit guten Referenzstandards zur Validierung eines diagnostischen Tests
2a	Systematischer Review von Kohortenstudien	Systematischer Review von Level 2 Diagnostikstudien
2b	Einzelne Kohortenstudien	Explorative Kohortenstudien mit guten Referenzstandards
3a	Systematische Reviews von Fallkontrollstudien	Systematische Reviews von Level 3 Diagnostikstudien
3b	Einzelne Fallkontrollstudien	Nicht konsekutiv durchgeführte Studie oder Studie ohne konsistent angewandte Referenzstandards
4	Fallserien; Grundlagenarbeiten	Fallkontrollstudien mit schlechtem oder nicht-unabhängigem Referenzstandard
5	Expertenmeinung, (nicht systematischer) Review	Expertenmeinung

Bei methodischen Mängeln oder hohem Verzerrungsrisiko wurde dem Evidenzlevel ein „-“ beigefügt.

Empfehlungsgrad	Definition
A	Starke Empfehlung (soll)
B	Empfehlung (sollte)
0	Empfehlung offen (kann)

Empfehlungen

Wann und wie sollte mit der Therapie begonnen werden?

- Physiotherapie soll zeitnah nach Diagnosestellung begonnen werden. [Empfehlungsgrad: A]
- Bestandteile der Therapie sollten die Sekretmobilisation, die Förderung körperlicher Aktivität und die Schulung der Inhalationstherapie sein, insbesondere die Anleitung der Sorgeberechtigten in die selbständige Durchführung. [Empfehlungsgrad: B]
- Die physiotherapeutischen Behandlungen sollen von Physiotherapeuten durchgeführt werden, die eine Zusatzqualifikation in atemtherapeutischen Techniken erworben haben, z.B. in Deutschland „Grundkurs Physiotherapie bei chronischen Lungenerkrankungen und Mukoviszidose“. [Empfehlungsgrad: A]
- Eine Inhalation mit atemwegserweiternden Medikamenten (z.B. Salbutamol) kann vor der Physiotherapie durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad: 0]
- Inhalation mit Dornase alfa kann durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad 0]
- Eine Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung soll durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad A]
- Beta-2-Mimetika sollten vorher angewendet werden, wenn es klinische Hinweise auf eine Bronchialobstruktion gibt. [Empfehlungsgrad B]
- Inhalationen mit kurzwirksamen β 2-Sympathomimetika können durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad: 0]
- Bei Erstnachweis von *S. aureus* (Penicillin- oder Methicillin-sensibel oder Methicillin-resistenter *S. aureus*; PSSA, MSSA oder MRSA) soll eine antibiotische Therapie mit

gegen *S. aureus* empfohlenen, sensibel getesteten Antibiotika erfolgen. [Empfehlungsgrad A]

- Bei wiederholtem Nachweis von *S. aureus* (PSSA, MSSA oder MRSA) soll nur bei pulmonaler Exazerbation antibiotisch behandelt werden. [Empfehlungsgrad A]
- Eine antibiotische Dauerprophylaxe soll nicht durchgeführt werden [Empfehlungsgrad A]
- Bei Erstdnachweis von *H. influenzae* soll eine antibiotische Therapie mit gegen *H. influenzae* gerichteten Antibiotika durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad A]
- Bei Erregern wie *S. maltophilia* und *A. xylosoxidans* sollte eine antibiotische Therapie mit gegen die entsprechenden Erreger gerichteten Antibiotika durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad B]
- Bei wiederholtem Nachweis dieser Erreger soll bei pulmonaler Exazerbation antibiotisch behandelt werden. [Empfehlungsgrad A]
- Eine prophylaktische antibiotische Therapie, um eine Kolonisation mit diesen gramnegativen Erregern zu verhindern, sollte nicht durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad B]
- Bei erstem Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* soll eine frühe Eradikation mittels Tobramycin inhalativ für 4 Wochen ODER mittels Ciprofloxacin p.o kombiniert mit Colistin inhalativ über 3 Wochen erfolgen. Für den Fall, dass eine Inhalation nicht möglich ist, sollte eine intravenöse Kombinationstherapie als Möglichkeit in Betracht gezogen werden (Übernommen aus S3 – Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“, Modul 1) [Empfehlungsgrad: A]
- Bei Patienten mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion soll eine inhalative antibiotische Suppressionstherapie durchgeführt werden (Übernommen aus S3 – Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“, Modul 2) [Empfehlungsgrad: A]
- Eine generelle Therapie der Lungenerkrankung bei Mukoviszidose sollte weder mit inhalativen noch mit oralem NAC erfolgen. [Empfehlungsgrad B]
- Eine Nasenspülung mit physiologischer Kochsalzlösung sollte regelmäßig durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad B]
- Wegen des unklaren Sicherheitsprofils und der Notwendigkeit von Spiegelbestimmungen sollte eine Langzeittherapie mit Ibuprofen nicht durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad B]
- Eine Langzeittherapie mit Montelukast soll bei einer alleinigen Indikation Mukoviszidose nicht durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad A]
- Eine Langzeittherapie mit inhalativen Steroiden soll wegen fehlender Wirksamkeit und wegen möglicher Nebenwirkungen bei einer alleinigen Indikation Mukoviszidose nicht durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad A]
- Eine Langzeitbehandlung mit oralen Steroiden soll wegen der damit verbundenen Nebenwirkungen bei einer alleinigen Indikation Mukoviszidose nicht durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad A]

Mutationsspezifische Therapien (CFTR-Modulatoren)

Das bessere Verständnis der Biologie und Funktion des CFTR Proteins hat in den letzten Jahren zur Zulassung mutationsspezifische Therapien für Kinder über zwei Jahren u.a. für Patienten mit homozygoter F508del-Mutation und Gatingmutationen geführt [5]. Eine mutationsspezifische Therapie bei Kindern in den ersten Lebensjahren ist mit der Hoffnung verbunden, die frühe Lungenerkrankung und die exokrine Pankreasfunktion zu

verbessern. Dem stehen offene Fragen nach Sicherheit, Wirksamkeit und altersadaptierter Dosierung und Applikationsform gegenüber. Für Kinder in den ersten beiden Lebensjahren Altersgruppe liegen nur Studienergebnisse für Ivacaftor vor.

Ivacaftor: Für Kinder zwischen 12 und 24 Monaten mit mindestens einer Gating Mutation (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, oder G1349D) und einem Gewicht von mindestens sieben kg liegt eine offene, nicht randomisierte Studie mit 19 Studienteilnehmern und einer Studiendauer von 24 Wochen (ARRIVAL, [243], Evidenzlevel 2b) vor. Als wichtigste Nebenwirkung fand sich ein Transaminasenanstieg $>5xULN$ in 11,1% (2/18). Der mittlere Abfall der Chloridkonzentration im Schweiß nach 24 Wochen lag bei $-73,5$ mmol/l. Es wurde ein Anstieg der faekalen Pankreaselastase im Stuhl bei sechs von neun Patienten von $< 50\mu\text{g/g}$ Stuhl auf $\geq 200\mu\text{g/g}$ Stuhl und ein Abfall erhöhter Trypsin, Lipase und Amylasewerte im Serum berichtet. Die Studienergebnisse haben zu einer Zulassung durch die European Medicines Agency im November 2018 geführt.

Empfehlung:

Kinder im Alter zwischen 12-24 Monaten mit mindestens einer Gating Mutation (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, oder G1349D) und einem Gewicht von mindestens 7 kg sollten Ivacaftor als mutationsspezifische Therapien erhalten. [Empfehlungsgrad B]

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2023) am 10.05.2023

#	Suchfrage
1	[mh "cystic fibrosis"]
2	(cystic NEXT fibrosis):ti,ab,kw
3	mucoviscidosis:ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from May 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 10.05.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	cystic fibrosis[mh]
2	cystic fibrosis[tiab]
3	mucoviscidosis[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR

#	Suchfrage
	lilacs[tiab] OR biosis[tiab]) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	(#5) AND ("2018/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 10.05.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	cystic fibrosis[mh]
2	cystic fibrosis[tiab]
3	mucoviscidosis[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2018/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 10.05.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Dawood SN, Rabih AM, Niaj A, Raman A, Uprety M, Calero MJ, et al.** Newly Discovered Cutting-Edge Triple Combination Cystic Fibrosis Therapy: A Systematic Review. *Cureus* 2022;14(9):e29359.
2. **Frost F, Shaw M, Nazareth D.** Antibiotic therapy for chronic infection with *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(12):Cd013079. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013079.pub3>.
3. **Habib AR, Kajbafzadeh M, Desai S, Yang CL, Skolnik K, Quon BS.** A Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of CFTR Modulators in Cystic Fibrosis. *Sci Rep* 2019;9(1):7234.
4. **Hamdan AHY, Zakaria F, Lourdes Pormento MK, Lawal OS, Opiegbe A, Zahid S, et al.** Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Protein Modulators in Children and Adolescents with different CF Genotypes - Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol* 2023 [Online ahead of print].
5. **Hammermann J, Classen J, Schmidt S, Bend J, Ballmann M, Baumann I, et al.** Diagnostik und Therapie der Mukoviszidose bei Kindern in den ersten Lebensjahren; Evidenztabelle zur S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 026-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2020. [Zugriff: 10.05.2023]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-024e_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03.pdf.
6. **Hammermann J, Classen J, Schmidt S, Bend J, Ballmann M, Baumann I, et al.** Diagnostik und Therapie der Mukoviszidose bei Kindern in den ersten Lebensjahren; Leitlinienreport zur S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 026-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2020. [Zugriff: 10.05.2023]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-024m_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03.pdf.
7. **Hammermann J, Classen J, Schmidt S, Bend J, Ballmann M, Baumann I, et al.** Diagnostik und Therapie der Mukoviszidose bei Kindern in den ersten Lebensjahren; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 026-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2020. [Zugriff: 10.05.2023]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-024l_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03_1_01.pdf.
8. **Skilton M, Krishan A, Patel S, Sinha IP, Southern KW.** Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(1):Cd009841. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009841.pub3>.
9. **Smith S, Rowbotham NJ.** Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2022(11):Cd001021. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001021.pub4>.
10. **Smith S, Rowbotham NJ, Charbek E.** Inhaled antibiotics for pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2022(8):Cd008319. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008319.pub4>.

11. **Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ.** Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(12):Cd010966. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub3>.
12. **Wang Y, Ma B, Li W, Li P.** Efficacy and Safety of Triple Combination Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Patients With Cystic Fibrosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol* 2022;13:863280.
13. **Wu HX, Zhu M, Xiong XF, Wei J, Zhuo KQ, Cheng DY.** Efficacy and Safety of CFTR Corrector and Potentiator Combination Therapy in Patients with Cystic Fibrosis for the F508del-CFTR Homozygous Mutation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther* 2019;36(2):451-461.
14. **Yang C, Montgomery M.** Dornase alfa for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(3):Cd001127. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub5>.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-121-z

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V. (AGAM) Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM)
Datum der Erstellung	2. Juni 2023

Indikation
„zur Behandlung von Kindern im Alter von 1 bis < 2 Jahren mit Zystischer Fibrose (CF), die homozygot bezüglich einer F508del Mutation sind.“
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Voranstellen möchten wir, dass diese Stellungnahme zum Behandlungsstandard bei 12 bis 23 Monate alten Kindern mit Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) mit homozygotem Nachweis der F508del-CFTR-Mutation (F/F) durch Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), die AG CF der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte (AGAM) und die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V. gemeinschaftlich konsentiert wurde und stellvertretend für die vorgenannten Fachgremien eingereicht wird. Daher ist im weiteren Dokument von „wir“ die Rede, wenn diese Fachgremien gemeint sind.</p> <p>Die CF ist eine angeborene Multiorganerkrankung mit Folgeproblemen v.a. an den oberen und unteren Atemwegen, Leber und Gallenwegen, Pankreas, Darm, Geschlechtsorganen und den Schweißdrüsen. Die hieraus resultierenden Probleme für den individuellen Patienten sind unterschiedlich stark ausgeprägt, sodass die für die angefragte Altersgruppe mit dem Genotyp F/F bislang zur Verfügung stehende rein symptomatische Therapie sich in ihrer Intensität an dem aktuellen Gesundheitszustand des jeweiligen Kindes orientiert (s. auch Antwort auf nächste Frage). Entsprechend der S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der CF in den ersten beiden Lebensjahren (1) gibt es jedoch Therapieempfehlungen, die für alle Kinder mit dem vorgenannten CFTR-Genotyp gelten und die wir nun nach Organsystemen gegliedert auflisten werden (die entsprechende Literatur ist in der vorgenannten awmf-Leitlinie sehr übersichtlich dargestellt und zusammengefasst, weshalb wir für Details auf diese frei zugängliche Leitlinie verweisen möchten):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obere Atemwege: Nasenpflege mit Nasenspülungen mittels iso- oder hypertoner Kochsalzlösung (NaCl) - Untere Atemwege: Tägliche Inhalation mit NaCl 6% ab Diagnosestellung, ggf. nach vorheriger Inhalation mit einem bronchienerweiternden Medikament (z.B. Salbutamol); regelmäßige Atemphysiotherapie (professionell und mit/durch die

Eltern/Betreuungspersonen); an die aktuelle Infektsituation angepasste antibiotische Therapie (inhalativ, oral, intravenös)

- Leber/Galle: bei Hinweisen auf Galleabflussstörungen Gabe von Ursodeoxycholsäure
- Pankreas: bei exokriner Pankreasinsuffizienz (liegt typischerweise bei absoluter Mehrheit der CF-Patienten mit diesem Genotyp vor) Substitution von Pankreasenzymen zu jeder fetthaltigen Mahlzeit, Substitution fettlöslicher Vitamine
- Darm: bei Obstipationsneigung Gabe von stuhlerweichenden Präparaten wie Macrogol zur Prävention eines distalen intestinalen Obstruktionssyndroms (DIOS)
- Schweißdrüsen: Salzsubstitution, v.a. bei hohen Außen- oder Körpertemperaturen

Es liegen Daten zum Verlauf der Erkrankung von Kindern mit CF in den ersten Lebensjahren aus longitudinalen Beobachtungsstudien vor, die den Verlauf der frühen CF-Lungenerkrankung bei Kindern im Vorschulalter unter best-supportive-care (symptomatischer Therapie) mit Gasauswaschverfahren (multiple-breath washout, MBW) zur Erhebung des LC12,5 und Magnetresonanztomografie (MRT) der Lunge untersucht haben.

Hierbei zeigt sich in der Untersuchung von Stanojevic et al. an 2-5-jährigen Kindern mit CF, dass diese bei regelmäßigen Untersuchungen mittels MBW über ein Jahr stets höhere (=schlechtere) LC12,5-Werte hatten als gesunde Gleichaltrige (2). Im Mittel lagen die LC12,5-Werte bei den Kindern mit CF, welche mit best-supportive-care behandelt wurden, zu jedem Untersuchungszeitpunkt im pathologischen Bereich und zeigten zudem eine Verschlechterung über die Zeit (2). Die LC12,5-Werte der gesunden Vorschulkinder waren zu jedem Zeitpunkt im Normalbereich und zeigten keine Änderung über das Jahr der Beobachtung (2). Dies unterstreicht, dass die CF-Lungenerkrankung auch schon im Vorschulalter nachweisbar und progredient ist und der LC12,5 hierfür ein geeigneter Endpunkt ist, um lungenkranke von lungengesunden Vorschulkindern zu unterscheiden.

Darüber hinaus haben Stahl et al. kürzlich gezeigt, dass die CF-Lungenerkrankung in der hier betrachteten Altersgruppe mittels MRT nachweisbar und über die ersten Lebensjahre unter best-supportive-care progredient ist (3). Hierbei sind die morphologischen und funktionellen Veränderungen, die mittels MRT erkennbar werden, bei Kindern nach klinischer Diagnosestellung der CF stärker ausgeprägt als bei solchen, welche über das CF-Neugeborenen-Screening (CF-NGS) identifiziert wurden (3). Betrachtet man jedoch die Rate der jährlichen Verschlechterung über die ersten Lebensjahre, so ist diese bei den Kindern, die über das CF-NGS identifiziert wurden, vergleichbar zu denen mit klinischer Diagnosestellung, was dafür spricht, dass effektivere Therapieoptionen als die symptomatischen Behandlungen notwendig sind, um das Voranschreiten der CF-Lungenerkrankung zu reduzieren oder gänzlich zu verhindern (3). Diese Untersuchung bestätigt, dass es schon früh im Leben der CF-Patienten pulmonale Veränderungen gibt, die bei gesunden Gleichaltrigen nicht auftreten, und dass diese mittels MRT festgestellt werden können. Sowohl das MBW als auch das MRT sind im Vorschulalter multizentrisch durchführbar und können daher als Endpunkte in klinischen Studien genutzt werden (4, 5).

Anmerkung zur Sinnhaftigkeit einer frühen kausalen Therapie:

Ein möglichst frühes Eingreifen in das Fortschreiten dieser schweren Erberkrankung macht medizinisch außerordentlich Sinn, um strukturelle Schäden in den verschiedenen betroffenen Organen zu verhindern. Dies zeigt sich auch an der Tatsache, dass eine initial schlechtere Lungenfunktion im Kindesalter ein wichtiger Prädiktor für einen schlechteren Krankheitsverlauf im weiteren Leben darstellt (6, 7). Best-supportive-care bei CF beinhaltet bisher ausschließlich symptomatische Therapieansätze, die den Krankheitsprogress schlechter adressieren als kausale Therapieansätze, z.B. in Form der CFTR-Modulatoren, die den Basisdefekt der CF behandeln (8). Aus diesem Grund ist es wahrscheinlicher, dass CFTR-Modulatoren eher als symptomatische Therapieansätze geeignet sind, den Krankheitsverlauf nachhaltig zu verändern. Es ist zu erwarten, dass durch die Therapie des CF-Basisdefekts Morbidität und Mortalität der Betroffenen effektiver reduziert werden können, aber auch krankheitsrelevante ökonomische Kosten beeinflusst werden

können. So werden z.B. die momentan in der CF-Therapie zentralen inhalativen Antibiotika, die einen beträchtlichen Kostenfaktor darstellen, erst bei Patienten benötigt, die eine chronische Besiedlung mit typischen Bakterien aufzeigen. Diese chronische Besiedlung wird durch strukturelle Schäden der Lunge begünstigt, so dass frühe Therapien, die strukturelle Lungenschädigungen verhindern oder verlangsamen können, geeignet sein können, eine Pathogenbesiedlung und damit die Notwendigkeit dieser kostenintensiven Therapeutika hinauszuzögern oder bei ausreichend frühzeitigem Beginn gar ganz zu verhindern.

In diesem Zusammenhang verweisen wir außerdem auf das Ziel des 2016 flächendeckend in Deutschland eingeführten CF-Neugeborenen Screenings (9). Durch das CF-NGS, das die Diagnosestellung des überwiegenden Teils der CF-Patienten in den ersten 8 Wochen des Lebens ermöglichen soll, soll sichergestellt werden, dass die Patienten Zugang zu den empfohlenen CF-typischen Therapien erhalten, damit durch eine frühzeitige, möglichst effektive Therapie, Morbidität, Mortalität und krankheitsbedingte Folgekosten reduziert werden können. Es ist in diesem Zusammenhang nicht nachvollziehbar, dass therapeutische Ansätze wie die CFTR-Modulatoren, die sehr viel proximaler in den pathogenetischen Prozess eingreifen als symptomatische Therapien und somit das Potential haben, diese Ziele in besonderem Maße zu beeinflussen, den jüngeren Patienten nicht zu Verfügung stehen sollen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Wie oben ausgeführt, kann der Verlauf der CF und der beim individuellen Patienten beteiligten Organsysteme sehr unterschiedlich sein. Kommt es trotz der oben aufgeführten „Basistherapie“ zu Beschwerden in einem Bereich, wird aktuell versucht, die symptomatische Therapie zu intensivieren, z.B. für die unteren Atemwege durch die Hinzunahme von rekombinanter humaner DNase (rhDNase) zur inhalativen mukolytischen Therapie. Jedoch sind die möglichen symptomatischen Maßnahmen begrenzt, weshalb bereits vielfach Anträge auf sog. off-label-use von CFTR-Modulatoren zur kausalen Therapie auch von Kindern dieser Altersgruppe gestellt wurden. Hier zeigte sich eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Kindern in diesem jungen Vorschulalter. Dies ist im Einklang mit unserer langjährigen Erfahrung zu CFTR-Modulatoren in verschiedenen Altersgruppen sowie mit den Ergebnissen der jeweiligen Zulassungsstudien. So zeigt sich bereits bei 2-5-jährigen Kindern mit CF, F/F, eine Verbesserung im Lung Clearance Index (LCI), einem Lungenfunktionsparameter, der die Gleichmäßigkeit der Lungenbelüftung beurteilt, unter kausaler Therapie mit der CFTR-Modulatorkombination Lumacaftor/Ivacaftor. Zudem zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit einer Befundverbesserung im Lungen-MRT unter der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor bei den 2-5-jährigen Kindern (10) im Vergleich zur Placebo-Gruppe, die lediglich mit der Standardtherapie behandelt wurde. Darüber hinaus ist anzumerken, dass der Anteil der Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation in der VX16-809-121-Placebogruppe bei 62,5% und in der LUM/IVA-Gruppe bei 42,9% lag. Obwohl dieser Unterschied formal nicht signifikant ist, weist er einen sehr eindeutigen Trend auf und ist höchst patientenrelevant, da er eine Reduktion von 30% feststellt, wodurch u.a. die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessert wird.

Referenzliste:

1. Hammermann J, Claßen M, Schmidt S, Bend J, Ballmann M, Baumann I, Bremer W, Ellemunter H, Felbor U, Hahn G, Heuer H-E, Hogardt M, Junge S, Kahl BC, Koitschev A, Laaß M, Löff S, Mentzel

- H-J, Palm B, Pfannenstiel C, Regamey N, Renner S, Rietschel E, Schmitt-Grohe S, Sitter H, Smrekar U, Sommerburg O, Staab D, Weber A-K, Weigand C, Zerlik J, Nährlich L. S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. *awmf* 2020;AWMF-Registernummer 026 – 024.
2. Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Webster H, Davis M, Johnson RC, Jensen R, Pizarro ME, Kane M, Clem CC, Schornick L, Subbarao P, Ratjen FA. Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1216-1225.
 3. Stahl M, Steinke E, Graeber SY, Joachim C, Seitz C, Kauczor HU, Eichinger M, Hammerling S, Sommerburg O, Wielputz MO, Mall MA. Magnetic Resonance Imaging Detects Progression of Lung Disease and Impact of Newborn Screening in Preschool Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; Epub ahead of print.
 4. Stahl M, Graeber SY, Joachim C, Barth S, Ricklefs I, Diekmann G, Kopp MV, Naehrlich L, Mall MA. Three-center feasibility of lung clearance index in infants and preschool children with cystic fibrosis and other lung diseases. *J Cyst Fibros* 2018;17:249-255.
 5. Wielputz MO, von Stackelberg O, Stahl M, Jobst BJ, Eichinger M, Puderbach MU, Nährlich L, Barth S, Schneider C, Kopp MV, Ricklefs I, Buchholz M, Tummeler B, Dopfer C, Vogel-Claussen J, Kauczor HU, Mall MA. Multicentre standardisation of chest MRI as radiation-free outcome measure of lung disease in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2018;17:518-527.
 6. Hardaker KM, Panda H, Hulme K, Wong A, Coward E, Cooper P, Fitzgerald DA, Pandit C, Towns S, Selvadurai H, Robinson PD. Abnormal preschool Lung Clearance Index (LCI) reflects clinical status and predicts lower spirometry later in childhood in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2019;18:721-727.
 7. van Horck M, van de Kant K, Winkens B, Wesseling G, Gulmans V, Hendriks H, van der Grinten C, Jobsis Q, Dompeling E. Risk factors for lung disease progression in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2018;51.
 8. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodkova P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018;17:153-178.
 9. Pressemitteilung des G-BA: Screening auf Mukoviszidose für Neugeborene beschlossen (20 Aug 2015) <https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/585/>.
 10. Stahl M, Roehmel J, Eichinger M, Doellinger F, Naehrlich L, Kopp MV, Dittrich AM, Lee C, Sommerburg O, Tian S, Xu T, Wu P, Joshi A, Ray P, Duncan ME, Wielputz MO, Mall MA. 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.