

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):

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet:
Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ≥ 2
Jahre, Nicht- Klasse-I-Mutation (keine Gating-Mutation und
keine F508del-Mutation)

Vom 16. Oktober 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16
5.	Beschluss	18
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	23
B.	Bewertungsverfahren	24
1.	Bewertungsgrundlagen	24
2.	Bewertungsentscheidung	24
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	24
2.2	Nutzenbewertung	24
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	25
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	26
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	30
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	31
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	31
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	33
5.1	Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH.....	33

Veröffentlichungsdatum: 16. März 2026

5.2	Stellungnahme der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	94
5.3	Stellungnahme von Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich.....	107
5.4	Stellungnahme der BIO Deutschland e. V.	121
5.5	Stellungnahme der AG – CF der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)	135
5.6	Stellungnahme von Dr. med. habil. Olaf Eickmeier	150
5.7	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	155
5.8	Stellungnahme von PD Dr. S. Sutharsan	159
D.	Anlagen	169
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	169
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	179

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel 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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio) wurde am 1. September 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Kaftrio ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Bereits innerhalb der zuvor zugelassenen Anwendungsgebiete überstieg der Umsatz von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 30 Millionen Euro, sodass für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der Verfo zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Am 4. April 2025 hat Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor 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 2. Mai 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zur Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor mit dem neuen Anwendungsgebiet „Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2025 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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor 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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor 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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (Kaftrio) gemäß Fachinformation

Kaftrio-Granulat wird als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei pädiatrischen Patienten von 2 bis unter 6 Jahren angewendet, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen.

Kaftrio-Tabletten werden angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen.

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.10.2025):

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wird als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 2 Jahren angewendet, die die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die eine Gating-Mutation und die keine F508del-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die eine Gating-Mutation und die keine F508del-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor:

- Ivacaftor

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Für das Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose sind, abhängig vom jeweils vorliegenden Mutationstyp, neben der Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor auch der Einzelwirkstoff Ivacaftor sowie die Wirkstoffkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor, jeweils in Kombination mit Ivacaftor, zugelassen.

Zur symptomatischen Therapie der zystische Fibrose sind darüber hinaus folgende Wirkstoffe zugelassen: Aztreonam, Carbocistein², Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa, Meronem, Pankreatin und Tobramycin.

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung der zystischen Fibrose grundsätzlich ernährungsbezogene Maßnahmen, die Unterstützung der Atemfunktion und Physiotherapie (i.S.d. Heilmittel-Richtlinie) in Frage.
- zu 3. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientenpopulation liegen Beschlüsse zum Wirkstoff Ivacaftor vom 20 Februar 2020 vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine Gating-Mutation, aber keine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, ist der Wirkstoff Ivacaftor als Monotherapie zugelassen. Im Rahmen der Leitlinien und den Äußerungen der medizinischen Fachgesellschaften wird eine frühzeitig eingeleitete, kausale Therapie mit einem CFTR-Modulator empfohlen. Vor diesem Hintergrund bestimmt der G-BA für diese Patientinnen und Patienten den Wirkstoff Ivacaftor als zweckmäßige Vergleichstherapie. Den Patientinnen und Patienten sollte zusätzlich, sofern indiziert, eine symptomatische Therapie sowohl mit den oben genannten medikamentösen, symptomatischen Therapien als auch nicht-medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung gestellt werden.

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

² derzeit außer Vertrieb

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor wie folgt bewertet:

Für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die eine Gating-Mutation und die keine F508del-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen, ist ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine direkt vergleichenden Daten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor vor.

Zur Ergänzung der Evidenzbasis führt der pharmazeutische Unternehmer eine Recherche nach weiteren Studien zur Intervention sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch. Im Rahmen dieser Recherche identifiziert der pharmazeutische Unternehmer die Beobachtungsstudien VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, Bургel 2024 und Cromwell 2024 sowie die einarmige Verlängerungsstudie VX21-445-125 der RCT VX21-445-124. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie werden durch den pharmazeutischen Unternehmer keine geeigneten Studien identifiziert.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer primär herangezogene Studie VX21-445-124 ist nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur Basistherapie. Es erfolgte kein Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer unterstützend herangezogenen einarmigen Beobachtungsstudien (VX22-CFD-016, HEOR-23-445-014, Bургel 2024, Cromwell 2024) sowie die Verlängerungsstudie VX21-445-125 ermöglichen ebenfalls keinen Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Damit sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Kaftrio mit den Wirkstoffen Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die eine Gating-Mutation und die keine F508del-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit Ivacaftor bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer keine Studienergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Bei der primär vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studie VX21-445-124 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur Basistherapie. Es erfolgte kein Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßige Vergleichstherapie Ivacaftor.

Insgesamt sind die vorgelegten Daten daher nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die eine Gating-Mutation und die keine F508del-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier stützen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten stellt insgesamt eine Unterschätzung dar. Grundlage der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers ist ausschließlich das Kollektiv des Mukoviszidose-Registers mit dokumentierten Verlaufsdaten und aktueller Einwilligung. Maßgeblich wäre jedoch die Berücksichtigung aller lebenden bzw. im Referenzzeitraum verstorbenen Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland.

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 Kaftrio (Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. August 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor sollte nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2025).

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 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 den amtlichen Repräsentativstatistiken „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“³ und „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“⁴ zugrunde gelegt.

Das durchschnittliche Körpergewicht von 2-Jährigen beträgt 14,1 kg und von 5-Jährigen 20,8 kg. Gemäß Fachinformation erhalten Kinder ab einem Körpergewicht von 14 kg 1 x täglich 1 Beutel Granulat à 75 mg/ 50 mg/100 mg Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor morgens sowie 1 x täglich 1 Beutel Granulat Ivacaftor à 75 mg abends.

Das durchschnittliche Körpergewicht von 6-Jährigen beträgt 23,6 kg und von 11-Jährigen 42,1 kg. Für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor variiert die empfohlene Dosierung für Kinder in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Gemäß Fachinformation erhalten Kinder bis zu einem Körpergewicht von 30 kg 1 x täglich 2 Tabletten à 37,5 mg/ 25 mg/50 mg Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor sowie 1 x täglich 1 Tablette Ivacaftor à 75 mg. Ab einem Körpergewicht von 30 kg erhalten die Kinder 1 x täglich 2 Tabletten à 75 mg/ 50 mg/ 100 mg Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor sowie 1 x täglich 1 Tablette Ivacaftor à 150 mg.

Laut der Fachinformation erhalten Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren 1 x täglich zwei Tabletten à 75 mg Ivacaftor / 50 mg Tezacaftor / 100 mg Elexacaftor morgens und abends eine Tablette mit 150 mg Ivacaftor.

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Für die Ivacaftor-Monotherapie erhalten Kinder ab einem Körpergewicht von 14 kg bis unter 25 kg 2 x täglich 75 mg Ivacaftor als Granulat. Kinder ab einem Körpergewicht von 25 kg erhalten bei einer Monotherapie 2 x täglich 150 mg Ivacaftor in Form von Filmtabletten.

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine Non-Class-I-Mutation, die eine Gating-Mutation und die keine F508del-Mutation ist im CFTR-Gen aufweisen

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ivacaftor	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor					
GRA	75 mg/ 50 mg/ 100 mg	75 mg/ 50 mg/ 100 mg	1 x 75 mg/ 50 mg/ 100 mg	365,0	365 x 75 mg/ 50 mg/ 100 mg
TAB	75 mg/50 mg/100 mg - 150 mg/ 100 mg/ 200 mg	75 mg/ 50 mg/ 100 mg - 150 mg/ 100 mg/ 200 mg	2 x 37,5 mg/ 25 mg/ 50 mg - 2 x 75 mg/ 50 mg/ 100 mg	365,0	730 x 37,5 mg/ 25 mg/ 50 mg - 730 x 75 mg/ 50 mg/ 100 mg
Ivacaftor	75 mg ⁵ - 150 mg	75 mg - 150 mg	1 x 75 mg - 1 x 150 mg	365,0	365 x 75 mg - 365 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ivacaftor	75 mg ⁵ - 150 mg	75 mg - 150 mg	2 x 75 mg - 2 x 150 mg	365,0	730 x 75 mg - 730 x 150 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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.

⁵ 75 mg - Dosierung für die Anwendung von Granulat oder Tabletten

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apothekenab- gabepreis)	Raba- tt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschr iebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg	28 GRA	10 132,01 €	1,77 €	578,05 €	9 552,19 €
Ivacaftor 37,5 mg/Tezacaftor 25 mg/ Elexacaftor 50 mg	56 FTA	10 132,01 €	1,77 €	578,05 €	9 552,19 €
Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg	56 FTA	10 132,01 €	1,77 €	578,05 €	9 552,19 €
Ivacaftor 75 mg	56 GRA	11 707,62 €	1,77 €	668,03 €	11 037,82 €
Ivacaftor 75 mg	28 FTA	5 859,02 €	1,77 €	334,01 €	5 523,24 €
Ivacaftor 150 mg	56 FTA	11 707,62 €	1,77 €	668,03 €	11 037,82 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ivacaftor 75 mg	56 GRA	11 707,62 €	1,77 €	668,0 3 €	11 037,82 €
Ivacaftor 150 mg	56 FTA	11 707,62 €	1,77 €	668,0 3 €	11 037,82 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; GRA = Granulat					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2025

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.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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 Satz 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 Unternehmen. 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 Satz 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:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die eine Gating-Mutation und die keine F508del-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen

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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio) in Kombination mit Ivacaftor; Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg /75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten; Stand: April 2025 & Kaftrio 60 mg/40 mg/80 mg/75 mg/50 mg/100 mg Granulat im Beutel; Stand: April 2025

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 2. April 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 2. Mai 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Mai 2025 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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 8. September 2025 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 Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Oktober 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	2. April 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. September 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. September 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	16. September 2025 30. September 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Oktober 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

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)

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ≥ 2 Jahre, Nicht-Klasse-I-Mutation (eine Gating-Mutation und keine F508del-Mutation))

Vom 16. Oktober 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Oktober 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BA nz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 4. September 2025 (BA nz AT 28.10.2025 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gemäß dem Beschluss vom 16. Oktober 2025 zu dem Anwendungsgebiet „(neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ≥ 2 Jahre, Nicht-Klasse-I-Mutation (keine Gating-Mutation und keine F508del-Mutation))“ nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Beschluss vom: 16. Oktober 2025
In Kraft getreten am: 16. Oktober 2025
BAnz AT 11.11.2025 B6

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. April 2025):

Kaftrio-Granulat wird als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei pädiatrischen Patienten von 2 bis unter 6 Jahren angewendet, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen.

Kaftrio-Tabletten werden angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Oktober 2025):

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wird als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 2 Jahren angewendet, die eine nicht-Klasse-I-Mutation, die eine Gating-Mutation und die keine F508del-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die eine Gating-Mutation und die keine F508del-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor:

- Ivacaftor

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁶

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die eine Gating-Mutation und die keine F508del-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

⁶ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-62), sofern nicht anders indiziert.

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
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		

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

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die eine Gating-Mutation und die keine F508del-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen

circa 100 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 Kaftrio (Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. August 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor sollte nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die eine Gating-Mutation und die keine F508del-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor	124 519,62 €
Ivacaftor	71 942,93 € - 71 999,38 €
Gesamt:	196 462,55 € - 196 519,00 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ivacaftor	143 885,87 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. August 2025)

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:

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die eine Gating-Mutation und die keine F508del-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen

- 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 Unternehmen. 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 16. Oktober 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Oktober 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 11.11.2025 B6

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 2. Mai 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2025 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 Ärztesgesellschaften 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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombination)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ≥ 2 Jahre, Nicht-Klasse-I-Mutation (eine Gating-Mutation und keine F508del-Mutation))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor
- **Handelsname:** Kaftrio
- **Therapeutisches Gebiet:** Zystische Fibrose (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-05-01-D-1195

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 523,09 kB)

Modul 2

(PDF 414,78 kB)

Modul 3

(PDF 1,31 MB)

Modul 4

(PDF 4,50 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1216/>

01.08.2025 - Seite 1 von 4

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 5,14 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio)

Kaftrio-Granulat wird als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei pädiatrischen Patienten von 2 bis unter 6 Jahren angewendet, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine Non-Class-I-Mutation, die eine Gating-Mutation und die keine F508del-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor: Ivacaftor

Stand der Information: April 2024

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 01.08.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 558,78 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 239,74 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2025
 - Mündliche Anhörung: 08.09.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.09.2025 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 **22.08.2025** 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 - Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor - 2025-05-01-D-1195*). 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 beigelegt 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 08.09.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.09.2025 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 Oktober 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.09.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.09.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.06.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.06.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.06.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.02.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.02.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.02.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.02.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 15.02.2022 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.12.2023 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
[Verfahren vom 01.05.2025 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. September 2025 um 10:51 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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 (Germany) GmbH	22.08.2025
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	06.08.2025
Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich Oberärztin, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologin Päd. Pneumologie, Allergologie und Neonatologie Medizinische Hochschule Hannover	13.08.2025
BIO Deutschland e. V.	18.08.2025
AG – CF der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) M.Lorenz Kinderpneumologe CF-Zentrum Jena Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Jena Prof. Dr. Dorit Fabricius Fachärztin, Schwerpunkte Allergologie, Kinder- und Jugend- Pneumologie Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugend- medizin	21.08.2025
Dr. med. habil. Olaf Eickmeier Pädiatrische Leitung Christiane Herzog CF- Zentrum Frankfurt a.M. Universitätsmedizin Frankfurt a.M. Theodort-Stern-Kai 7 60590 Frankfurt a.M.	21.08.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.08.2025
PD Dr. S. Sutharsan Ruhrlandklinik Essen Sprecher AG CF DGP/Stellvertreter	22.08.2025

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 (Germany) GmbH						
Fr. Dr. Kräss	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Schmitt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Bönisch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Stemmer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)						

Hr. Anton	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Wöhling	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich						
Fr. Prof. Dr. Dittrich	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
AG – CF der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP); M. Lorenz Prof. Dr. Dorit Fabricius						
Prof. Dr. Fabricius	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
Hr. Lorenz	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein
Dr. med. habil. Olaf Eickmeier						
Hr. Dr. Eickmeier	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
PD Dr. Sivagurunathan Sutharsan						
Hr. PD Dr. Sutharsan	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Hr. Prof. Dr. Schwarz	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Datum	22. August 2025
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) in Kombination mit Ivacaftor (Kalydeco®) – Vorgangsnummern D-1194 und D-1195 Anwendungsgebiet A: Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation Anwendungsgebiet B: Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation
Stellungnahme von	<i>Vertex Pharmaceuticals</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Zusammenfassung</u> Die Einführung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Jahr 2020 hat die Versorgung von Menschen mit zystischer Fibrose (Cystic Fibrosis, CF) revolutioniert. Bereits in vergangenen Verfahren hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den „erheblichen Zusatznutzen“ der Tripel-Kombination gewürdigt. Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) war bisher für Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren zugelassen, die mindestens eine F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) haben. F508del ist die häufigste Mutation, die CF verursacht. Mit der nun erfolgten Zulassung für seltenere Mutationen können nun auch CF-Patientinnen und -Patienten ab 2 Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del-Mutation, behandelt werden. Für die meisten dieser Patientinnen und Patienten steht damit nun erstmals eine kausale Therapie zur Verfügung. Vertex begrüßt, dass das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem Bericht Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) einen „erheblichen Zusatznutzen“ für die Mehrheit der Patientinnen und Patienten im neuen Anwendungsgebiet (AWG) anerkennt. Wie im Rahmen dieser Stellungnahme erläutert wird, unterschätzt das IQWiG jedoch mit einem „nicht-quantifizierbaren“ bzw. „nicht belegten“ Zusatznutzen die therapeutische Verbesserung, die die verbleibenden Patientinnen und Patienten im neuen AWG durch die Triplekombination erfahren.	Wird zur Kenntnis genommen.

Anwendungsgebiet A (Vorgangsnummer D-1194)

Gegenstand der Nutzenbewertung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Best Supportive Care (BSC) bei Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen.

Für die Bewertung wird die randomisierte, kontrollierte Studie VX21-445-124 herangezogen, mit dem direkten Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) mit Placebo, jeweils in Kombination mit BSC. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit CF eingeschlossen, die mindestens eine auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ansprechende Mutation auf dem CFTR-Gen aufwiesen.

In der Studie VX21-445-124 bewirkte Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine deutliche Verbesserung der CFTR-Funktion (gemessen als Rückgang der Schweißchlorid-Konzentration). Das IQWiG bestätigt den Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich mit BSC für „pulmonale Exazerbationen“, „schwere pulmonale Exazerbationen“ sowie für Endpunkte zur patientenberichteten Symptomatik und Lebensqualität. Für die Sicherheitsendpunkte „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE)“, „schwere UE“ und „Abbruch wegen UE“ zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied. Dies ist umso bemerkenswerter, da es sich um eine Placebo-kontrollierte Studie handelt. Lediglich für den Endpunkt „Ausschlag“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Das Merkmal Alter stellt für 2 Domänen des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) einen Effektmodifikator dar. Das IQWiG nimmt darüber hinaus an, dass sich die jüngeren Patientinnen und Patienten (<18 Jahre) in einem weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden und leitet den Zusatznutzen nach Alter

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
getrennt ab. Für Patientinnen und Patienten mit CF ab 18 Jahren sieht das IQWiG einen „Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen“. 1. Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren Für die Altersgruppe von 6 bis 17 Jahren attestiert das IQWiG für schwere pulmonale Exazerbationen einen erheblichen Zusatznutzen sowie für pulmonale Exazerbationen einen beträchtlichen Zusatznutzen. Bei mehreren Domänen des CFQ-R zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich laut IQWiG jeweils ein erheblicher, beträchtlicher bzw. geringer Zusatznutzen. Das IQWiG unterstellt, dass es aufgrund des progredienten Krankheitsverlauf unklar sei, „<i>ob die Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren kurzfristig (...) im gleichen Maße von der Behandlung profitieren wie die Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren.</i>“ Für die Bewertung des Zusatznutzens ist es nicht erforderlich, dass alle Altersgruppen im gleichen Maße vom zu bewertenden Arzneimittel profitieren. Allein entscheidend ist der Zusatznutzen innerhalb der betreffenden Altersgruppe, sofern der Zusatznutzen nach Altersgruppen getrennt bewertet wird. Das IQWiG selbst hat für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt (s. o.). Insofern ist es für die Bewertung unerheblich, ob diese Altersgruppe eine weniger ausgeprägte Symptomatik aufweist als ältere Patientinnen und Patienten. Den positiven Effekten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) stellt das IQWiG einen negativen Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende/ nicht schwere Nebenwirkungen (UE „Ausschlag“)	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
entgegen und stuft das Ausmaß des Zusatznutzens für die Altersgruppe von 6 bis 17 Jahren insgesamt nur als „nicht quantifizierbar“ ein. Bei der Nebenwirkung „Ausschlag“ handelt es sich um ein initiationsbedingtes, transientes Ereignis mit meist geringen oder moderaten (Grad 1/2) Schweregrad. Demgegenüber besteht ein Zusatznutzen mit erheblichem Ausmaß, insbesondere bei der Vermeidung schwerer pulmonaler Exazerbationen, die bei Patientinnen und Patienten eine häufige Ursache für Lungenschäden oder den Tod sind. Die gezeigten Effekte hielten in der Verlängerungsstudie VX21-445-125 über 72 Wochen an. Eine Herabstufung eines erheblichen Zusatznutzens bei mehreren Endpunkten, insbesondere bei der nachhaltigen Vermeidung potenziell lebensbedrohlicher pulmonaler Exazerbationen aufgrund von lediglich kurzfristigen, in der Regel nur milden bis moderaten Hautausschlägen ist nicht gerechtfertigt. Der Zusatznutzen ist auch für Patientinnen und Patienten mit CF im Alter von 6 bis 17 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del- und Gating-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, als erheblich einzustufen. 1. Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren Für Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren akzeptiert das IQWiG im Widerspruch zur Bewertungspraxis des G-BA keine altersübergreifende Evidenzübertragung und stuft den Zusatznutzen als „nicht belegt“ ein. Bei Personen ab 6 Jahren besteht im vorliegenden AWG ein erheblicher Zusatznutzen für Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT BSC u. a. aufgrund eines erheblichen und	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nachhaltigen Vorteils bei der Vermeidung schwerer pulmonaler Exazerbationen. Insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe kann in Übereinstimmung mit der Entscheidungspraxis des G-BA von einer Übertragbarkeit des Zusatznutzens von älteren Patientinnen und Patienten auf Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, ausgegangen werden. Dadurch ergibt sich ein Zusatznutzen gegenüber der zVT, der vom Ausmaß „nicht quantifizierbar“ ist. <u>Anwendungsgebiet B (Vorgangsnummer D-1195)</u> Für die Bewertung des Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Ivacaftor für Patientinnen und Patienten mit CF ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, liegen keine vergleichenden Studien vor. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat im Rahmen des Zulassungsverfahrens eine Datenübertragung sowohl zwischen Patientinnen und Patienten unterschiedlicher Altersgruppen als auch zwischen Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Mutationstypen vorgenommen. In Übereinstimmung damit und vor dem Hintergrund der bei Patienten mit F508del/Gating-Mutation gezeigten Überlegenheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Ivacaftor ist auch eine mutationsübergreifende Übertragung des Zusatznutzen möglich und angezeigt, wodurch sich im AWG B ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen ergibt.	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Über das Vorgenannte hinaus nimmt Vertex im Rahmen der Stellungnahme zu folgenden weiteren spezifischen Punkten der Nutzenbewertung durch das IQWiG Stellung: A. Bedeutung patientenrelevanter Endpunkte B. Zahl der Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten als Grundlage der Berechnung der Patientenzahlen C. Operationalisierung des Therapieversuchs als Responderrate	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
AWG A D-1194 S.I.21, I.48- I.51, I.59- I.60	Betrifft: AWG A, Vorgangsnummer 2025-05-01-D-1194 Anmerkung: Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren ist mit dem Ausmaß erheblich quantifizierbar Das IQWiG schätzt das Ausmaß des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren als nicht quantifizierbar ein. Im Folgenden legt Vertex dar, weshalb der Zusatznutzen für die Patientengruppe von 6 bis 17 Jahren mit dem Ausmaß erheblich quantifizierbar ist. Für die Endpunkte Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen (durch das IQWiG als schwere pulmonale Exazerbationen geführt, siehe dazu auch Seite 66), körperliches Wohlbefinden (≥18 Jahre), Vitalität (≥14 Jahre) und subjektive Gesundheitseinschätzung (≥18 Jahre) stellt das IQWiG einen erheblichen Zusatznutzen fest. Allein der erhebliche Zusatznutzen für den Endpunkt Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen erlaubt die Quantifizierung des Zusatznutzens für die Altersgruppe von 6 bis 17 Jahren als erheblich. Für diesen Endpunkt zeigt sich keine Effektmodifikation durch das Alter. Neben den oben genannten erheblichen Vorteilen zeigen sich zudem weitere quantifizierbare Vorteile einer Therapie mit	Siehe zusammenfassende Dokumentation zu D-1194.

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT vom Ausmaß beträchtlich (Pulmonale Exazerbationen, CFQ-R Gesundheitsbezogene Lebensqualität: soziale Einschränkungen (weiblich)) und gering (CFQ-R Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Rollenfunktion (≥14 Jahre)), die auch das IQWiG als solche bewertet. Aus Sicht von Vertex zeigen sich zudem in weiteren patientenrelevanten Endpunkten Vorteile, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens vom Ausmaß erheblich zulassen: absolute Veränderung der Lungenfunktion (Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, FEV₁%), absolute Veränderung des Body Mass Index (BMI), Verbesserung der CFTR-Funktion gemessen als absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration, Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i. v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation und die Domäne Atmungssystem des CFQ-R (gepoolte Patienten-Version). Die Domäne Atmungssystem des CFQ-R stuft das IQWiG als nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen ein. Die Lungenfunktion und damit einhergehende Symptome sind Leitsymptome der CF. Die Domäne Atmungssystem umfasst u. a. die Frage nach Atemnot, die von der Patientin oder dem Patienten	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	als existenziell bedrohlich empfunden wird und potenziell lebensgefährlich ist. Somit ist die subjektive Wahrnehmung der Patientinnen und Patienten in Bezug darauf als schwerwiegend/schweres Symptom/Folgekomplikation einzustufen. Folglich besteht für den Endpunkt Atmungssystem des CFQ-R ebenfalls ein erheblicher Zusatznutzen für alle Patientinnen und Patienten unabhängig des Alters. Das IQWiG quantifiziert das Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Endpunkt als beträchtlich. Die Wirksamkeitsendpunkte mit quantifizierbarem Zusatznutzen für die Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengefasst: Tabelle 1: Wirksamkeitsendpunkte mit quantifizierbarem Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren <table border="1" data-bbox="291 1054 1140 1311"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 1054 622 1267">Endpunkt</th><th data-bbox="622 1054 934 1267">Effekt [95%-KI]; p-Wert</th><th data-bbox="934 1054 1140 1267">Ausmaß des Zusatznutzens</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="291 1267 1140 1311">Morbidity</td></tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Effekt [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens	Morbidity			
Endpunkt	Effekt [95%-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens						
Morbidity								

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV ₁ %)	Δ LS MW: 9,24 [7,22; 11,26]; p<0,0001 Hedges' g: 1,11 [0,85; 1,37]; p<0,0001	Erheblich	
	Absolute Veränderung des BMI	Δ LS MW: 0,47 [0,24; 0,69]; p<0,0001 Hedges' g: 0,50 [0,25; 0,74]; p<0,0001	Gering	
	Absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration	Δ LS MW: -28,27 [-32,08; -24,47]; p<0,0001 Hedges' g: -1,79 [-2,07; -1,51]; p<0,0001-	Erheblich	
	Pulmonale Exazerbationen			
	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer pulmonalen Exazerbation	RR: 0,34 [0,20; 0,58]; p<0,0001	Beträchtlich^a	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer mit i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	RR: 0,14 [0,04; 0,47]; p=0,0016	Erheblich		
	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	RR: 0,13 [0,04; 0,45]; p=0,0013	Erheblich^a		
	Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation	HR: 0,29 [0,16; 0,53]; p<0,0001	Beträchtlich^a		
	Zeit bis zur ersten i.v. Antibiotika-behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbation	HR: 0,12 [0,03; 0,44]; p=0,0013	Erheblich		
	Zeit bis zur ersten Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation	HR: 0,12 [0,03; 0,44]; p=0,0012	Erheblich^a		
	Symptomatik anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens				

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Atmungssystem des CFQ-R [gepoolte Patienten- Version]	Δ LS MW: 19,49 [15,52; 23,46]; p<0,0001 Hedges' g: 1,17 [0,91; 1,43]; p<0,0001 -	Erheblich	
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised-Fragebogens			
	Körperliches Wohlbefinden des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	Δ LS MW: 12,70 [8,92; 16,47]; p<0,0001 Hedges' g: 0,80 [0,56; 1,05]; p<0,0001 -	Erheblich ^b	
	Vitalität des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/ Erwachsene]	Δ LS MW: 13,82 [9,76; 17,87]; p<0,0001 Hedges' g: 0,86 [0,60; 1,13]; p<0,0001 -	Erheblich ^c	
	Soziale Einschränkungen des CFQ-R [gepoolte Patienten-Version]	Δ LS MW: 8,31 [5,34; 11,28]; p<0,0001 Hedges' g: 0,67 [0,42; 0,91]; p<0,0001 -	Beträchtlich ^d	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<table><tr><td>Rollenfunktion des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]</td><td>ΔLS MW: 6,39 [2,98; 9,80]; p=0,0003 Hedges' g: 0,48 [0,22; 0,74]; p=0,0003 -</td><td>Gering^c</td></tr><tr><td>Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]</td><td>ΔLS MW: 15,01 [10,89; 19,13]; p<0,0001 Hedges' g: 0,92 [0,66; 1,19]; p<0,0001 -</td><td>Erheblich^b</td></tr></table>	Rollenfunktion des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]	Δ LS MW: 6,39 [2,98; 9,80]; p=0,0003 Hedges' g: 0,48 [0,22; 0,74]; p=0,0003 -	Gering^c	Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]	Δ LS MW: 15,01 [10,89; 19,13]; p<0,0001 Hedges' g: 0,92 [0,66; 1,19]; p<0,0001 -	Erheblich^b	<table><tr><td colspan="3">a: Konsistente Bewertung zur IQWiG-Einschätzung b: Konsistente Bewertung zur IQWiG-Einschätzung (Patientinnen und Patienten ≥18 Jahre) c: Konsistente Bewertung zur IQWiG-Einschätzung (Patientinnen und Patienten ≥14 Jahre) d: Konsistente Bewertung zur IQWiG-Einschätzung (weibliche Patientinnen) BMI: Body Mass Index; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; FEV₁%; Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; HR: Hazard Ratio; i. v.: Intravenös; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko</td></tr></table>			a: Konsistente Bewertung zur IQWiG-Einschätzung b: Konsistente Bewertung zur IQWiG-Einschätzung (Patientinnen und Patienten ≥18 Jahre) c: Konsistente Bewertung zur IQWiG-Einschätzung (Patientinnen und Patienten ≥14 Jahre) d: Konsistente Bewertung zur IQWiG-Einschätzung (weibliche Patientinnen) BMI: Body Mass Index; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; FEV ₁ %; Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; HR: Hazard Ratio; i. v.: Intravenös; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko		
Rollenfunktion des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]	Δ LS MW: 6,39 [2,98; 9,80]; p=0,0003 Hedges' g: 0,48 [0,22; 0,74]; p=0,0003 -	Gering^c											
Subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R [Patienten-Version Jugendliche/Erwachsene]	Δ LS MW: 15,01 [10,89; 19,13]; p<0,0001 Hedges' g: 0,92 [0,66; 1,19]; p<0,0001 -	Erheblich^b											
a: Konsistente Bewertung zur IQWiG-Einschätzung b: Konsistente Bewertung zur IQWiG-Einschätzung (Patientinnen und Patienten ≥18 Jahre) c: Konsistente Bewertung zur IQWiG-Einschätzung (Patientinnen und Patienten ≥14 Jahre) d: Konsistente Bewertung zur IQWiG-Einschätzung (weibliche Patientinnen) BMI: Body Mass Index; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; FEV ₁ %; Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; HR: Hazard Ratio; i. v.: Intravenös; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; RR: Relatives Risiko													
	Das IQWiG stellt den positiven Effekten einen negativen Effekt beim UE Ausschlag (Preferred Term, PT) gegenüber.												

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine Herabstufung des erheblichen Zusatznutzens für 6-17-Jährige aufgrund des UE Ausschlag ist aufgrund des extrem unterschiedlichen Schweregrads und Stellenwerts der Effekte nicht sachgerecht. Für das UE Ausschlag (PT) war bei 91% der Patientinnen und Patienten mit Ereignis der Schweregrad maximal mild oder moderat (Grad 1/2). Schwere Ereignisse traten nur vereinzelt auf (vier Patientinnen oder Patienten im Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm). In der Studie wurden keine schwerwiegenden Ereignisse des PT Ausschlag beobachtet. Die Ereignisse zeigten eine deutliche zeitliche Häufung zu Therapiebeginn (84,3% der Ereignisse traten im ersten Monat der Behandlung auf) und dauerten im Median 10,0 Tage an [1]. Dies wird auch aus der Fachinformation zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) deutlich. Darin wird ebenfalls betont, dass die Ereignisse in der Regel im ersten Behandlungsmonat auftraten, meist leicht bis mittelschwer waren und in den meisten Fällen bei fortgesetzter Verabreichung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ohne Behandlung wieder abklangen [2]. Zudem zeigte sich für den PT Ausschlag keine Effektmodifikation durch das Alter (Interaktions-p-Wert: 0,5265). In der Altersgruppe <18 Jahre traten im Placebo+BSC-Arm keine Ereignisse auf, im	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm traten Ereignisse bei 9 Patientinnen oder Patienten (20,45%) auf. In der Altersgruppe ≥ 18 Jahre trat im Placebo+BSC-Arm bei einer Patientin oder einem Patienten (1,22%) ein Ereignis auf, im Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm traten Ereignisse bei 36 Patientinnen oder Patienten (22,36%) auf. Weitere Analysen zu den Ausschlägen (PT) zeigten, dass behandlungsbedingte Ereignisse bei einer Patientin oder einem Patienten (1,0%) im Placebo+BSC-Arm und bei 41 Patientinnen und Patienten (20,0%) im Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm auftraten. Die Ereignisse im Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm traten unmittelbar nach Therapiebeginn auf (89,1% der Ereignisse im ersten Monat der Therapie) und dauerten im Median 10,0 Tage an. Ausschläge (PT), die wahrscheinlich nicht mit der Behandlung assoziiert sind, traten bei keiner Patientin oder keinem Patienten im Placebo+BSC-Arm und bei 5 Patientinnen und Patienten (2,4%) im Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Arm auf. Zwei der Ereignisse traten unmittelbar zu Behandlungsbeginn auf (40,0% innerhalb des ersten Monats) während drei Ereignisse im späteren Verlauf auftraten (20,0% nach 3 Monaten und 40,0% nach mehr als 5 Monaten). Die Dauer lag im Median bei 7,5 Tagen.	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusammenfassend handelt es sich bei den Ausschlägen um initiationsbedingte und somit transiente, meist (bei >90% der Patienten mit Ereignis) milde oder moderate (Grad 1/2) unerwünschte Ereignisse. Dem gegenüber zeigt sich ein Zusatznutzen u. a. bei den schweren pulmonalen Exazerbationen, die bei Patientinnen und Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden oder den Tod sind. Auf Basis des relativen Risikos ergibt sich ein als erheblich quantifizierbarer Zusatznutzen. Auch bei Betrachtung der Rate Ratio, berechnet mittels eines negativen Binomialmodells, zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor): Das Rate Ratio für pulmonale Exazerbationen beträgt 0,28 ([95%-KI: 0,15; 0,51]; $p < 0,0001$). Das Rate Ratio für Hospitalisierungen aufgrund von pulmonalen Exazerbationen beträgt 0,11 ([95%-KI: 0,03; 0,40]; $p = 0,0008$), woraus sich ebenfalls ein als erheblich quantifizierbarer Zusatznutzen ableiten lässt. In der Gesamtschau stehen auch bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis 17 Jahren einem langfristigen erheblichen Zusatznutzen bei einer ganzen Reihe von Endpunkten, insbesondere bei den potenziell lebensbedrohlichen pulmonalen Exazerbationen (die in der RCT beobachteten Effekte blieben in der offenen Verlängerungsstudie erhalten), lediglich kurzfristige, in der Regel	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	milde bis moderate Hautausschläge entgegen. Im Kontext einer derart schweren, eine chronische Therapie erfordernden Erkrankung wie der CF, die die Lebenserwartung wesentlich verkürzt, die Lebensqualität durch häufige wiederkehrende Infektionen der Lunge, chronischen Husten und Atemnot drastisch beeinträchtigt und unbehandelt zu einem frühen Tod durch Ersticken führt, ist ein Hautausschlag, der nach Behandlungsbeginn für im Median 10 Tage auftritt, völlig unerheblich und rechtfertigt keinesfalls eine Herabstufung des Zusatznutzens. Vorgeschlagene Änderung Für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren liegt auf Basis der vorgelegten Ergebnisse ein quantifizierbarer Zusatznutzen vom Ausmaß erheblich vor.	

AWG A D-1194 S.I.7 S.I.16 S.I.20-21	Betrifft: AWG A, Vorgangsnummer 2025-05-01-D-1194 Anmerkung: Übertragbarkeit der Ergebnisse mittels Evidenztransfer auf Patientinnen und Patienten von 2 bis 5 Jahren ist angezeigt Aus Sicht des IQWiG ist eine Übertragung der Ergebnisse älterer Patientinnen und Patienten auf die jüngere Population nicht möglich, insbesondere da für diese Patientengruppe keine Daten vorliegen. Vertex stellt nachfolgend dar, warum die Ableitung eines Zusatznutzens mittels der Übertragbarkeit der Evidenz für Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) von der RCT VX21-445-124 auf die Population der (Klein-)Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren zu begründen ist. <u>Die Übertragung des Zusatznutzens auf Patientinnen und Patienten unter 6 Jahren ist in der vorliegenden Indikation auch ohne das Vorliegen dedizierter pädiatrischer Daten angezeigt</u> Die CF wird durch Defekte verursacht, die durch Mutationen im CFTR-Gen entstehen und dazu führen, dass das CFTR-Protein 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 stetig fort bis hin zu irreversiblen Schäden in verschiedenen Organsystemen [3, 4]. Diese Pathophysiologie ist für alle Altersgruppen identisch. Das multisystemische Erscheinungsbild der Krankheit ist daher grundsätzlich über alle Altersgruppen hinweg gleich, während altersabhängige Unterschiede hinsichtlich des Erscheinungsbildes der CF durch den progressiven Verlauf der Erkrankung bedingt sind. Da die zugrundeliegende Ursache der Erkrankung, der verringerte Transport von Chlorid- und Bicarbonationen, in allen Altersgruppen identisch ist, kann von einer altersübergreifenden Wirksamkeit ausgegangen werden. Dies ist in zahlreichen Studien zu CFTR-Modulatoren wie dem hier zu bewertenden Arzneimittel über	Siehe zusammenfassende Dokumentation zu D-1194.
---	--	--

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	verschiedene Altersgruppen anhand der Wiederherstellung der CFTR-Funktion gemessen als Reduktion der Schweißchlorid-Konzentration belegt [5-7] und wird durch Daten der randomisierten kontrollierten Studie VX21-445-124 bestätigt. Hier konnten statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile der Tripel-Kombinationstherapie im Vergleich zu BSC bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren unabhängig vom Alter gezeigt werden. Insbesondere bei pulmonalen Exazerbationen, die zur Hospitalisierung führten, konnte ein erheblicher Zusatznutzen über alle untersuchten Altersgruppen hinweg gezeigt werden. Einige wenige Effektmodifikationen bezüglich des Alters der Studie VX21-445-124 zeigen durchweg gleichgerichtete Effekte (siehe Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren). Über die verschiedenen Genotypen und Altersgruppen hinweg konnte eine konsistente pharmakokinetische Exposition in den Studien VX17-445-104 (CF-Patientinnen und -Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation), VX17-445-102 (CF-Patientinnen- und -Patienten ab 12 Jahren mit F508del/MF-Mutation) und VX19-445-106 (CF-Patientinnen und -Patienten von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation; Patientinnen und Patienten mit hf508del-Mutation), VX20-445-111 (CF-Patientinnen und -Patienten von 2 bis 5 Jahren mit F508del/MF-Mutation; Patientinnen und Patienten mit hf508del-Mutation) und VX21-445-	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	124 (CF-Patientinnen und -Patienten ab 6 Jahren mit einer auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ansprechenden Mutation, exklusive einer F508del-Mutation) gezeigt werden [8-11]. Die dargelegte Rationale war auch für die (EMA) im vorliegenden AWG ausschlaggebend für die Übertragung der Daten von älteren Patientinnen und Patienten auf die Population der 2- bis 5-Jährigen, obwohl für die pädiatrische Patientengruppe keine dedizierte Evidenz vorlag [12]. So hält sie eine Extrapolation der Daten von 6- bis 12-jährigen Patientinnen und Patienten auf die jüngere Population explizit aufgrund der vergleichbaren pharmakokinetischen Exposition und dem gemeinsamen zugrundeliegenden Mechanismus der Erkrankung, dem dysfunktionalen CFTR-Protein, für angebracht [12]. Auch bei früheren Verfahren in der CF für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit der R117H-Mutation mit Ivacaftor hielt die EMA die Extrapolation von Daten älterer Patientengruppen auf jüngere Patientinnen und Patienten trotz weniger bzw. keiner altersspezifischen Evidenz für angezeigt [13-15]. Für den G-BA war die Rationale der EMA in diesen Verfahren ausschlaggebend für die Anerkennung eines Zusatznutzens ohne Vorlage weiterer Daten [16, 17].	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Auch Daten weiterer Nicht-Klasse-I-Mutationen können für die Übertragung der Evidenz berücksichtigt werden</u> Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor zuzüglich Ivacaftor ist zugelassen zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen [2]. Die häufigste Nicht-Klasse-I-Mutation innerhalb der deutschen Bevölkerung ist die F508del-Mutation. Sie gehört zur Klasse II, bei denen das entstehende CFTR-Protein nicht korrekt prozessiert und schließlich abgebaut wird. Die Mutationen R374P, G85E sowie M1101K sind weitere Beispiele für Mutationen der Klasse II, die laut aktueller Registerauswertung häufiger in der deutschen Bevölkerung vorkommen [18]. Mit hohen Schweißchlorid-Konzentrationen, deutlichem Lungenfunktionsverlust und schwerer Pankreasinsuffizienz sind sie von der Schwere und Ausprägung der Erkrankung mit der F508del-Mutation vergleichbar [19-21]. Diese waren mit insgesamt über 25% der Studienpopulation auch innerhalb der Studie VX21-445-124 häufig vertreten [22]. Wie bereits im Dossier ausführlich dargelegt, ist der Wirkmechanismus der Tripel-Kombination unabhängig von der zugrundeliegenden Nicht-Klasse-I-Mutation. Dies bestätigen auch Subgruppenanalysen auf Mutationsebene der Studie VX21-445-124 [22]. Auch im Vergleich mit Studiendaten mehrerer Phase-III-Studien bei Kleinkindern ab 2 Jahren [7], Kindern ab 6 Jahren [6, 23]	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren [5, 24, 25] mit CF, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, zeigt sich u. A. bei Betrachtung von pulmonalen Exazerbationen und der Domäne Atmungssystem des CFQ-R eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor). Dies folgert insbesondere auch das Komitee für Humanarzneimittel (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) der EMA aus den vorgelegten Daten [12]. Es wird angeführt, dass die Wirksamkeit und Sicherheit in der CF-Population mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer F508del-Mutation, mit der komplementären Population von CF-Patientinnen und Patienten, die mindestens eine F508del-Mutation aufweisen, vergleichbar zu sein scheinen und somit die Tripel-Kombination aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in beiden Populationen eine gleichartige, rationale Wirkungsweise habe [12]. Folglich können für die Übertragung der Evidenz von Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren der Studie VX21-445-124 auf Patientinnen und Patienten von 2 bis 5 Jahren auch Daten von 2- bis 5-jährigen Patientinnen und Patienten mit F508del-Mutation der Studie VX20-445-111 berücksichtigt werden. Diese Daten wurden bereits durch den G-BA für die Übertragung des Zusatznutzens von älteren Patientinnen und Patienten auf Kinder von 2 bis 5 Jahren mit F508del-Mutation herangezogen [26, 27].	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hierzu wurde in der schriftlichen Stellungnahme zu den Vorgangsnummern D-985, D 1018, D-1019, D-1020 und D-1021 ausführlich dargelegt, dass die Ergebnisse der unterschiedlichen Altersklassen für Patientinnen und Patienten mit F508del-Mutationen gleichgerichtete, klinisch relevante, vorteilhafte Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zeigen [28]. Besonders deutlich wird dies durch die Wiederherstellung der CFTR-Funktion gemessen anhand der Reduktion der Schweißchlorid-Konzentration durch eine Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor): In der Studie VX20-445-111 waren die mittleren Werte zu Baseline deutlich pathologisch. Nach 24 Wochen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) lagen die Werte im Mittel unterhalb des diagnostischen Schwellenwertes von 60 mmol/L für eine pathologische Chlorid-Konzentration. Deutliche Verbesserungen durch eine Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) konnten auch in den anderen Altersgruppen nachgewiesen werden [29-33]. So konnte in klinischen Studien bei Patienten, die mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden, durchweg eine deutliche Reduktion der Schweißchlorid-	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																	
	Werte über alle Altersgruppen und Genotypen hinweg gezeigt werden [34, 35]. <table><tr><th colspan="7">Number of subjects</th></tr><tr><td>2-5 years (445-111) F/F</td><td>22</td><td>17</td><td>20</td><td>21</td><td></td><td></td></tr><tr><td>2-5 years (445-111) F/MF</td><td>49</td><td>40</td><td>44</td><td>43</td><td></td><td></td></tr><tr><td>6-11 years (445-106) F/F</td><td>26</td><td>25</td><td>23</td><td>10</td><td></td><td></td></tr><tr><td>6-11 years (445-106) F/MF</td><td>36</td><td>30</td><td>27</td><td>18</td><td></td><td></td></tr><tr><td>6-11 years (445-116) F/MF</td><td>60</td><td>49</td><td>53</td><td>57</td><td></td><td></td></tr><tr><td>12+ years (445-102) F/MF</td><td>199</td><td>193</td><td>190</td><td>183</td><td>56</td><td></td></tr></table> Abbildung 1: Mittlere absolute Änderung der Schweißchlorid-Konzentration (SwCl) von Baseline zu Woche 24 stratifiziert nach Alter und Genotyp, Full Analysis Set [34] Auch in der Zulassungsbegründenden Studie des vorliegenden AWG, VX21-445-124, lag die mittlere Schweißchlorid-Konzentration bei Patientinnen und Patienten, die mit Ivacaftor/Tezacaftor /Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden, zu Baseline	Number of subjects							2-5 years (445-111) F/F	22	17	20	21			2-5 years (445-111) F/MF	49	40	44	43			6-11 years (445-106) F/F	26	25	23	10			6-11 years (445-106) F/MF	36	30	27	18			6-11 years (445-116) F/MF	60	49	53	57			12+ years (445-102) F/MF	199	193	190	183	56		
Number of subjects																																																			
2-5 years (445-111) F/F	22	17	20	21																																															
2-5 years (445-111) F/MF	49	40	44	43																																															
6-11 years (445-106) F/F	26	25	23	10																																															
6-11 years (445-106) F/MF	36	30	27	18																																															
6-11 years (445-116) F/MF	60	49	53	57																																															
12+ years (445-102) F/MF	199	193	190	183	56																																														

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mit einem Wert von 79,51 mmol/L deutlich oberhalb des pathologischen Schwellenwerts von 60 mmol/L und fiel nach 24 Wochen auf 50,43 mmol/L. Im Gegensatz dazu zeigte sich keine Verbesserung der Schweißchlorid-Konzentration im Placebo+BSC-Arm. Diese Daten verdeutlichen die vergleichbare Wirkung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) über alle Altersgruppen und Genotypen hinweg. <u>Bedeutung eines frühen Therapiebeginns</u> Zentrale Ziele der CF-Therapie sind das Vermeiden von Organmanifestationen der Erkrankung und die Verlängerung der Lebenserwartung. Gerade das Säuglings- und (Klein-)Kindesalter 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 einhergehende Verschlechterung der Erkrankung können aufgehalten werden. Ohne eine effektive, kausale Therapie schreiten die Organschäden mit zunehmendem Alter fort und führen unweigerlich zum vorzeitigen Tod. Um dies zu vermeiden bzw. hinauszuzögern sowie eine adäquate körperliche Entwicklung zu ermöglichen, ist eine	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	frühzeitige Behandlung der Erkrankung mit einer effektiven, kausalen Therapie von entscheidender Bedeutung [36]. Wie im vorliegenden Dossier bereits ausführlich erörtert, belegen Ergebnisse der Studien für Patientinnen und Patienten unter 5 Jahren, dass besonders die jungen Patienten von einer frühen Behandlung mit einer effektiven, kausalen Therapie nachhaltig und langfristig profitieren. Darüber hinaus zeigen Daten einer Überlebenszeit-Modellierung eine Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn ab dem zweiten Lebensjahr um mindestens 21 Jahre gegenüber der zVT BSC [37]. Dies wurde auch in der Anhörung zu Patientinnen und Patienten von 2 bis 5 Jahren und einer F508del-Mutation durch Frau Prof. Dr. Dittrich (Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, GPP) thematisiert [38]: <i>„Wir haben inzwischen zumindest bei den Großen seit 2020 langjährige Erfahrung, dass sich die Lebensdauer dieser Patienten – und das ist etwas, was sich in einer klinischen Studie nur sehr schwer messen lässt, wenn wir von einer Lebensdauer von aktuell 50 Jahren ausgehen – um mindestens eine, wenn nicht gar zwei bis drei Dekaden verlängern lässt. Das können Sie in einer klinischen Studie nicht testen, ist aber ein höchst patientenrelevanter Endpunkt.“</i> Vorgeschlagene Änderung Auf Basis der vorliegenden Evidenz für CF-Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren ohne F508del-Mutation sowie für	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patientinnen und Patienten von 2 bis 5 Jahren mit F508del-Mutation unter Berücksichtigung der Rationale der EMA sowie früherer Beschlüsse ist eine altersübergreifende Extrapolation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten zum Zwecke des Evidenztransfers gerechtfertigt. Anhand der Bewertungspraxis des G-BA ergibt sich für die Patientenpopulation von 2 bis 5 Jahren in AWG A ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	
AWG B D-1195 S.I.6 S.I.8	Betrifft: AWG B, Vorgangsnummer 2025-05-01-D-1195 Anmerkung: Übertragbarkeit der Ergebnisse mittels Evidenztransfer auf Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Gating-Mutation ist gerechtfertigt Das IQWiG hält die vorgelegten Daten für das AWG B, Patientinnen und Patienten mit Gating-Mutationen, für nicht geeignet, um einen Zusatznutzen im Vergleich zur zVT abzuleiten. Dies begründet das IQWiG insbesondere damit, dass ein Vorher-Nachher-Vergleich der Ergebnisse unter Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor zuzüglich Ivacaftor im Vergleich zur Vortherapie mit CFTR-Modulatoren, inklusive Ivacaftor, nicht als hinreichenden Vergleich gegenüber der zVT Ivacaftor anzusehen ist. Die Zulassung für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) umfasst Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit CF, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR Gen	Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer keine Studienergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Bei der primär vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studie VX21-445-124 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur Basistherapie. Es erfolgte kein Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßige Vergleichstherapie Ivacaftor. Insgesamt sind die vorgelegten Daten daher nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aufweisen. Das hier zu bewertende AWG B umfasst 10 Gating-Mutationen, wobei auf dem zweiten Allel auch alle weiteren Nicht-Klasse-I-Mutationen des AWG A vorkommen können. Im Rahmen der Dossiererstellung hat Vertex eine systematische Recherche zur Suche nach randomisierten kontrollierten Studien sowie Studien jeglichen Evidenzgrads mit dem zu bewertenden Arzneimittel im entsprechenden Indikationsgebiet durchgeführt. Die identifizierten und dargestellten registerbasierten einarmigen Studien aus den Vereinigten Staaten von Amerika VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, Cromwell et al. (2024), dem Vereinigten Königreich (United Kingdom, UK) HEOR-23-445-014 sowie das französische Compassionate Use-Programm Burgel et al. (2024) untersuchen die Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) u. a. im Vergleich zur Vortherapie mit der zVT Ivacaftor. Eine Recherche nach der zVT Ivacaftor konnte keine Studien identifizieren, die für einen indirekten Vergleich in Frage kämen. Eine Analyse der Zulassungsstudien zur zVT Ivacaftor ergab darüber hinaus, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine F508del-Mutation aufwies. Diese Studien enthielten somit nur sehr wenige Patientinnen und Patienten des AWG B. Aufgrund zu geringer Patientenzahlen konnten diese Daten nicht für einen Vergleich herangezogen werden. Somit wurde zur Ableitung des Zusatznutzens die pivotale Studie	mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die eine Gating-Mutation und die keine F508del-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	des AWG A sowie deren Verlängerungsstudie VX21-445-125 zum Zwecke des Evidenztransfers herangezogen. Die Studiendaten der identifizierten einarmigen Studien, in denen insgesamt 115 Mutationen, inklusive 9 der 10 Gating Mutationen untersucht wurden, wurden aufgrund ihres einarmigen Studiendesigns ergänzend zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Im Folgenden erläutert Vertex, aus welchen Gründen eine Übertragung von Ergebnissen der Studie VX21-445-124 (Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit einer auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zzüglich Ivacaftor) ansprechenden Mutation [17 Mutationen], exklusive einer Gating- und F508del-Mutation) auf alle Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren mit einer Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens einer Gating- und exklusive einer F508del-Mutation, möglich ist. <u>Die Ergebnisse der RCT sind grundsätzlich auch auf Patientinnen und Patienten mit Gating-Mutationen übertragbar</u> Die Wirkmechanismen der CFTR-Korrektoren Elxacaftor bzw. Tezacaftor und des CFTR-Potentiators Ivacaftor führen insgesamt zu einem verbesserten Transport von Chlorid- und Bicarbonationen bei einem Großteil der mutierten CFTR-Proteine sowie auch der nicht mutierten Form (Wildtyp). Somit können grundsätzlich also alle Patientinnen und Patienten des vorliegenden AWG sowohl von	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Therapie mit CFTR-Korrektoren als auch -Potentioren profitieren. Die vorgelegten Daten bestätigen dies bei Patientinnen und Patienten mit insgesamt 115 verschiedenen Nicht-Klasse-I-Mutationen inklusive Gating-Mutationen hinweg. So konnte eine mit der Studie VX21-445-124 vergleichbare Wirksamkeit über alle Genotypen hinweg, inklusive 100 Mutationen, die nicht von der RCT abgedeckt wurden, in den Studien VX22-CFD-016, VX20-CFD-007, HEOR23445014, Cromwell et al. (2024) und Burgel et al. (2024) gezeigt werden. Hier zeigte sich, dass fast alle Patientinnen und Patienten (98%), deren Mutationen in in vitro-Versuchen auf die Tripel-Kombination angesprochen haben, also z. B. Gating-Mutationen, auch in vivo eine Verbesserung erzielen konnten. Darüber hinaus sind laut der aktuellen Registerauswertung 19 der 93 Patientinnen und Patienten des vorliegenden AWG in Deutschland über das zweite Allel von Daten der RCT abgedeckt [18]. Insgesamt liegt im Vergleich zu früheren Verfahren eine deutlich robustere Basis für die Übertragung des Zusatznutzens auf Patientinnen und Patienten mit weiteren, nicht durch die RCT abgedeckten Mutationen vor. Auch die EMA hielt es unter Berücksichtigung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstands für angemessen, die Daten auf extrem seltene, nicht getestete Mutationen zu extrapolieren, und empfahl darüber hinaus eine breitere Indikation als die vom Zulassungsinhaber vorgeschlagene, um Patientinnen und Patienten mit extrem	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	seltenen Mutationen den Zugang zur Therapie zu ermöglichen. <u>Die Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zuzüglich Ivacaftor ist nicht nur im Vergleich zur symptomatischen Therapie, sondern auch im Vergleich zur zVT Ivacaftor überlegen</u> Mit Ivacaftor profitierten Patientinnen und Patienten mit Gating-Mutation bisher bereits von einer sehr guten kausalen Behandlungsoption, mit der die beeinträchtigte CFTR-Funktion bis auf über 50% der Normalfunktion wiederhergestellt wird und der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden kann [39]. Durch die Hinzunahme der beiden hocheffektiven CFTR-Korrektoren Elexacaftor und Tezacaftor kann die CFTR-Funktion noch umfassender wiederhergestellt werden, indem die Abundanz des CFTR-Proteins, unabhängig von der vorliegenden Nicht-Klasse-I-Mutation, in der Membran erhöht wird [13, 40, 41]. Dies bestätigen Daten aus dem Versorgungsalltag. Hier konnten deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion, Wachstums-/Gewichtsparemeter, Schweißchlorid-Konzentration und PEx unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zur Vortherapie mit CFTR-Modulatoren (inklusive der zVT Ivacaftor) gezeigt werden [22, 42, 43]. Darüber hinaus konnten Daten einer Überlebenszeit-Modellierung eine Lebenszeitverlängerung bei Behandlungsbeginn mit der Tripel-Kombination ab dem zweiten Lebensjahr um mindestens acht Jahre gegenüber der zVT Ivacaftor zeigen [37]. Dies spricht für eine	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für diese Patientenpopulation. Die Tripel-Kombination adressiert somit aufgrund ihrer synergistischen Wirkweise nicht nur den Gating-Defekt effektiver als Ivacaftor allein, sondern behandelt auch alle weiteren Nicht-Klasse-I-Mutationen auf dem zweiten Allel, wodurch die Wirksamkeit bei weitgehend vergleichbarer Verträglichkeit insgesamt weiter verbessert wird. Somit kann für AWG B ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für die Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Ivacaftor abgeleitet werden. Vorgeschlagene Änderung In der Gesamtschau ergibt sich aus Sicht von Vertex ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im gesamten AWG B.	
AWG A D-1194 S.I.53 f.	Betrifft: AWG A, Vorgangsnummer 2025-05-01-D-1194 Anmerkung: Pulmonale Exazerbationen, die eine intravenöse (i.v.) Gabe von Antibiotika erfordern; absolute Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration; absolute Veränderung des BMI und absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) sollten als patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenbewertung	Siehe zusammenfassende Dokumentation zu D-1194.

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	berücksichtigt werden Das IQWiG hat mehrere im Modul 4 A dargestellte Endpunkte nicht in seine Nutzenbewertung eingeschlossen, ohne einen Grund anzugeben. Im Folgenden wird für einige dieser Endpunkte erneut die Position von Vertex erläutert. <u>Pulmonale Exazerbationen, die eine i.v. Gabe von Antibiotika erfordern</u> Bei pulmonalen Exazerbationen im Rahmen der CF handelt es sich um neu auftretende Beschwerden und/oder Symptome oder Verschlechterungen existierender Beschwerden/Symptome, die häufig aggressiverer Behandlungsmaßnahmen bedürfen, inklusive i.v. Gabe von Antibiotika und/oder Krankenhauseinweisungen. Pulmonale Exazerbationen sind bei Patientinnen und Patienten mit CF eine häufige Ursache für Lungenschäden und können zum Tod führen [44-47]. Im Nutzenbewertungsverfahren für Tezacaftor/Ivacaftor im Jahr 2019 wurde die Patientenrelevanz dieses Endpunktes im Stellungnahmeverfahren diskutiert. Dabei unterstützten die Kliniker eindeutig die Patientenrelevanz von pulmonalen Exazerbationen mit einer i.v. Antibiose. Insbesondere Dr. Sutharsan (Universitätsmedizin Essen) betonte, „dass die i.v. Antibiose im CF-Bereich anders als bei anderen Erkrankungen zu werten sei. Die i.v.	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Antibiose stelle eine schwere Belastung für CF-Patientinnen und -Patienten dar, die immer nahezu vorrangig mit einer schweren Exazerbation einhergeht. Die Applikation im CF-Bereich hängt i. d. R. nicht nur vom Erregerspektrum und vom Resistogramm ab, sondern vielmehr in ganz Deutschland in den 102 CF-Ambulanzen und in Europa auch vom Ansprechen aus den vorangegangenen Antibiosen ab. [...] Jede Exazerbation führt zu einem Verlust von Lungengewebe, somit ist die Reduzierung der Exazerbation und Hospitalisierung ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt. Zusammengefasst ist auch eine Reduzierung (der) i.v.-Antibiotika ein wichtiger patientenrelevanter Punkt, der damit auch die Schwere der Erkrankung widerspiegelt“ [48]. Ambulante i.v. Antibiosen finden sich nicht im Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen wieder. Die Entscheidung, ob eine i.v. Antibiose stationär oder ambulant durchgeführt wird, soll laut der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. (GPP) individuell von der Situation des einzelnen Patienten bzw. der einzelnen Patientin abhängig gemacht werden [49]. Ob eine i.v. Antibiotikagabe ambulant oder stationär durchgeführt wird, hängt also von weiteren medizinischen und verschiedenen sozialen Überlegungen ab [50, 51]. Somit liefern mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen als klinischer Endpunkt Informationen über den Schweregrad einer pulmonalen	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Exazerbation, die über die Informationen aus dem Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen hinausgehen. Laut der S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose: Pseudomonas aeruginosa“ der DGP und GPP wird die Exazerbationstherapie anlassbezogen bei pulmonaler Verschlechterung z. B. im Rahmen von Atemwegsinfektionen durchgeführt. Der Therapiebeginn erfolgt kurzfristig nach Indikationsstellung und unabhängig davon, wann die letzte Antibiotikagabe erfolgt ist. Eine Exazerbationstherapie wird in der Regel mit intravenösen oder oralen Antibiotika durchgeführt, meist parallel zur ganzjährigen oder intermittierenden inhalativen Antibiotika-Therapie [49]. Dabei soll die Therapie bei signifikant erhöhten Entzündungszeichen sowie bei signifikanter Verschlechterung der Lungenfunktion primär i.v. durchgeführt werden. Bei festgestellter Exazerbation soll die Dauer der i.v. Antibiotikatherapie 14 Tage betragen [49]. Diese Empfehlungen legen eindeutig einen Zusammenhang zwischen einer i.v. Antibiotikagabe und dem Schweregrad der pulmonalen Exazerbation nahe. Die Literatur zur Behandlung pulmonaler Exazerbationen bei CF spricht ebenso deutlich dafür, dass die Applikationsform der verabreichten Antibiotika mit dem Schweregrad der pulmonalen	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Exazerbation zusammenhängt. Milde Exazerbationen werden häufiger mit oral, schwere Exazerbationen jedoch mit i.v. verabreichten Antibiotika behandelt [52, 53]. Auch die Tatsache, dass i.v. verabreichte Antibiotika häufig im Rahmen einer Intensivierung der Therapie eingesetzt werden, wenn sich die Symptome durch Gabe oraler bzw. inhalativer Antibiotika nicht bessern bzw. unter dieser Therapie neue Symptome auftreten [54, 55], spricht für die Schwere der i.v. behandelten Exazerbationen. Des Weiteren belastet eine i.v. Antibiose die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten weitaus mehr als eine orale Antibiotikatherapie. Dies wurde insbesondere von Dr. Sutharsan (Universitätsmedizin Essen) betont: „Eine i.v.-Antibiotika-Applikation bedeutet für den Patienten einen schweren Einschnitt in der Lebensqualität und ist mit vielen Nebenwirkungen verbunden (Allergische Reaktion, Venenreizung/Verletzung mit häufigen Punktionen der Venen, etc.). Die S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. spricht ganz explizit von einer initial parenteralen Gabe von Antiinfektiva „bei kritisch kranken Infektionspatienten“ und von oraler Verabreichung von Substanzen mit guter Bioverfügbarkeit „nach klinischer Stabilisierung“, bringt also die Krankheitsschwere und Applikationsform der Antibiose direkt in Zusammenhang [56]. Die Entscheidung, ob eine Antibiotikatherapie i.v. durchgeführt wird,	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	hängt somit, wie oben beschrieben, vom Schweregrad der Exazerbation ab. <u>Fazit zu pulmonalen Exazerbationen, die eine i.v. Gabe von Antibiotika erfordern</u> Insgesamt liefern mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen als klinischer Endpunkt Informationen über den Schweregrad einer pulmonalen Exazerbation, die aufgrund der Möglichkeit einer ambulanten i.v. Antibiose über die Informationen aus dem Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen hinausgehen. Pulmonale Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtig sind, stellen somit einen patientenrelevanten Endpunkt dar und können der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet werden. Somit ergibt sich für den Endpunkt Pulmonale Exazerbationen, die eine i.v. Gabe von Antibiotika erfordern, ein erheblicher Zusatznutzen. <u>Absolute Änderung der Schweißchlorid-Konzentration</u> Die CF beruht auf einem Defekt desCFTR-Proteins, einem Ionenkanal, der in der Lunge, den Schweißdrüsen, im Pankreas sowie vielen weiteren Organen exprimiert wird und für den Transport von Chlorid- und Bicarbonationen wichtig ist. Bei ausreichend vorhandenem und funktionsfähigem CFTR-Protein	

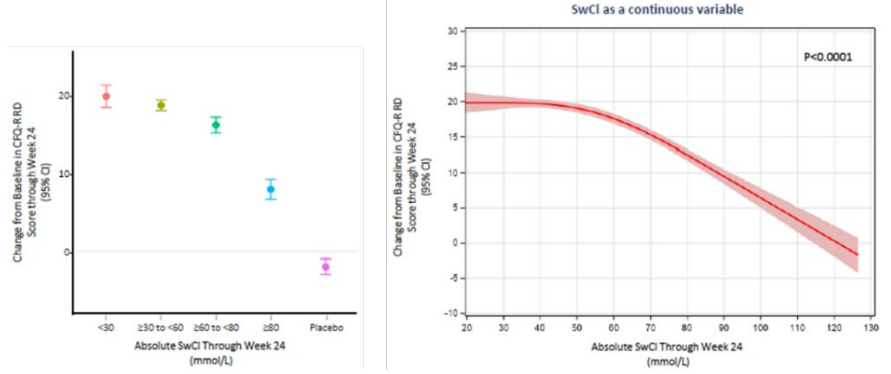
Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	weist der Schweiß aufgrund der Rückresorption von Chlorid im Schweißdrüsengang eine niedrige Chlorid-konzentration auf. Bei CF-Patientinnen und -Patienten ist der Ionenkanal durch einen Gendefekt nicht ausreichend vorhanden oder nicht in der Lage, Chlorid- und Bicarbonationen aus der Zelle abzugeben oder aufzunehmen, was zu einer gestörten Rückresorption von Chlorid und somit zu einer erhöhten Chlorid-Konzentration im Schweiß führt. Somit stellt die Schweißchlorid-Konzentration einen direkten Indikator für die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins dar [57-59]. In einem Beschluss des G-BA über eine Änderung der Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung §116b SGB V (ASV-RL) zur Aktualisierung der ASV-RL wurde die Durchführung des Schweißtests vor und nach der Einleitung einer CFTR-Modulator-Therapie als ergänzendes Instrument zur Beurteilung der Therapieeffektivität als abrechenbare Leistung der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung gemäß ASV-RL aufgenommen [60]. Damit ist die Messung der Schweißchlorid-Konzentration auch laut G-BA ein etabliertes und anerkanntes Verfahren zur Beurteilung der Effektivität einer CFTR-Modulator-Therapie. Eine aktuelle Studie hat durchweg bessere klinische Ergebnisse bei CF-Patientinnen und -Patienten gezeigt, die mit CFTR-Modulatoren behandelt wurden und niedrigere Schweißchlorid-Konzentrationen	

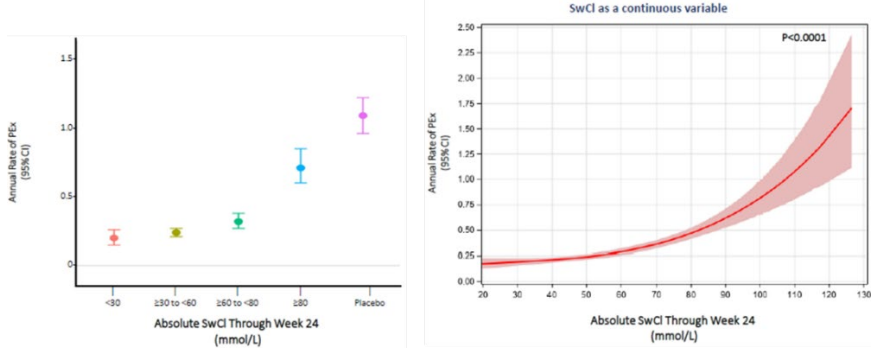
Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erreichten. So weisen CF-Patientinnen und -Patienten, die mit CFTR-Modulatoren behandelt werden und niedrigere Schweißchlorid-Konzentrationen (Indikator für eine verbesserte CFTR-Funktion) erreichen, bessere klinische Ergebnisse auf, darunter eine verbesserte Lungenfunktion, einen besseren BMI (was auf einen besseren Ernährungszustand hindeutet), eine Verringerung der Atemwegsbeschwerden gemäß den von den Patientinnen und Patienten in der Domäne Atmungssystem des CFQ-R berichteten Beeinträchtigungen (siehe Abbildung 2), weniger pulmonale Exazerbationen (siehe Abbildung 3) und keinen Rückgang der Lungenfunktion [61, 62]. Außerdem zeigen die klinischen Effekte einer CFTR-Modulator-Therapie, dass z. B. die Lungenfunktion sowie die Rate der pulmonalen Exazerbationen bei denjenigen Patientinnen oder Patienten am stärksten verbessert wurden, die einen Schweißchlorid-Wert von <60 mmol/L bzw. <30 mmol/L erreichten [63].	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 The figure consists of two side-by-side plots. The left plot, titled 'Absolute SwCl Through Week 24 (mmol/L)', shows the 'Change from Baseline in CFQ-R RD Score through Week 24 (95% CI)' for five categories: <30, ≥30 to <60, ≥60 to <80, ≥80, and Placebo. The right plot, titled 'SwCl as a continuous variable', shows the same y-axis against the x-axis 'Absolute SwCl Through Week 24 (mmol/L)' from 20 to 130. It features a red curve with a shaded 95% confidence interval, indicating a negative correlation with a p-value of <0.0001. Abbildung 2: Zusammenhang zwischen der Schweißchlorid-Konzentration und der absoluten mittleren Veränderung der Punktzahl des CFQ-R in der Domäne Atmungssystem [62].	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Abbildung 3: Zusammenhang zwischen der Schweißchlorid-Konzentration und der jährlichen Rate pulmonaler Exazerbationen [62]. Auch die Rate an i.v. Antibiotikatherapien ist bei Patientinnen und Patienten mit einer niedrigeren Schweißchlorid-Konzentration im Vergleich zu höheren Schweißchlorid-Konzentration statistisch signifikant verringert [64]. Dies ergab eine aktuelle Analyse des pU, die den Zusammenhang zwischen der Schweißchlorid-Konzentration nach einer Behandlung mit CFTR-Modulatoren und der Häufigkeit von Antibiotikatherapien untersuchte (siehe Tabelle 2). Für die Analyse wurden CF-Patientinnen und -Patienten, die älter als	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	12 Jahre und homozygot oder heterozygot für die F508del-Mutation sind, aus mehreren Studien gepoolt und anhand ihrer Schweißchlorid-Konzentration einer Gruppe zugeteilt. Tabelle 2: Zusammenhang zwischen der Schweißchlorid-Konzentration der Patientinnen und Patienten nach einer Behandlung mit CFTR-Modulatoren und der jährlichen Rate an i.v. Antibiosen <table><tr><th>Schweißchlorid-Konzentration</th><th>Mittlere jährliche Rate an i.v. Antibiosen (95%-KI)</th></tr><tr><td><30 mmol/L</td><td>0,15 (0,10; 0,20)</td></tr><tr><td>30 - <60 mmol/L</td><td>0,24 (0,21; 0,28)</td></tr><tr><td>60 - <80 mmol/L</td><td>0,37 (0,30; 0,45)</td></tr><tr><td>≥80 mmol/L</td><td>0,94 (0,75; 1,19)</td></tr><tr><td>Placebo^a</td><td>1,59 (1,37; 1,81)</td></tr></table> a: Die Placebo-Gruppe bestand aus 642 Patientinnen und Patienten mit einer mittleren Schweißchlorid-Konzentration von 101,9 mmol/L. i.v.: Intravenös; KI: Konfidenzintervall; mmol/L: Millimol pro Liter <u>Fazit zur Patientenrelevanz der absoluten Änderung der Schweißchlorid-Konzentration</u>	Schweißchlorid-Konzentration	Mittlere jährliche Rate an i.v. Antibiosen (95%-KI)	<30 mmol/L	0,15 (0,10; 0,20)	30 - <60 mmol/L	0,24 (0,21; 0,28)	60 - <80 mmol/L	0,37 (0,30; 0,45)	≥80 mmol/L	0,94 (0,75; 1,19)	Placebo ^a	1,59 (1,37; 1,81)	
Schweißchlorid-Konzentration	Mittlere jährliche Rate an i.v. Antibiosen (95%-KI)													
<30 mmol/L	0,15 (0,10; 0,20)													
30 - <60 mmol/L	0,24 (0,21; 0,28)													
60 - <80 mmol/L	0,37 (0,30; 0,45)													
≥80 mmol/L	0,94 (0,75; 1,19)													
Placebo ^a	1,59 (1,37; 1,81)													

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insgesamt handelt es sich bei den Endpunkten der absoluten Veränderung der Schweißchlorid-Konzentration und dem Anteil der Patientinnen und Patienten, die eine Schweißchlorid-Konzentration von <30 mmol/L bzw. <60 mmol/L erreichen, um klinische Prädiktoren und valide, patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Morbidität zur Bewertung des Zusatznutzens. <u>Absolute Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) und des BMI</u> Die Veränderung der Lungenfunktion, gemessen anhand des FEV₁%, ist weithin als hoch relevanter Parameter für den klinischen Nutzen bei CF anerkannt und ein für die Patienten relevanter Parameter mit sowohl diagnostischer als auch prognostischer Bedeutung. Die wichtigste Ursache der Morbidität bei CF ist die fortschreitende Lungenerkrankung, die mittels der Lungenfunktion (FEV₁%) gemessen wird und schließlich zum vorzeitigen Tod durch Lungenversagen führt. Nach Auffassung von Vertex ist dieser Endpunkt somit als patientenrelevant zu betrachten, auch wenn innerhalb des G-BA „unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%“ bestehen [65, 66]. Ebenso ist auch der BMI und insbesondere der BMI z-score als Maß für den Ernährungszustand bzw. als Maß für das Ausmaß der Entwicklungsstörung eines Patienten ein wichtiger und bewertungsrelevanter Parameter zur Beurteilung der CF. Dies wurde auch vom G-BA in früheren Beschlüssen bestätigt, so z. B. für	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Kombinationsbehandlung Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab 12 Jahren als auch bei der Kombinationsbehandlung Lumacaftor/Ivacaftor in der hier relevanten Altersgruppe der Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren [65-72]. Auf die ausführliche Darstellung der Patientenrelevanz beider Endpunkte wird im Rahmen dieser Stellungnahme verzichtet, da diese in vergangenen Stellungnahmen ausführlich dargelegt wurden [73]. <u>Fazit zur Patientenrelevanz der absoluten Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) und des BMI</u> Insgesamt handelt es sich bei beiden Endpunkten um patientenrelevante Endpunkte mit diagnostischer und prognostischer Bedeutung für die Endpunktkategorie Morbidität, die bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden sollten. Vorgeschlagene Änderung Die Abgrenzung und Relevanz der oben aufgeführten Endpunkte	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurden ausführlich dargelegt. Diese Endpunkte sollten bei der Ableitung des Zusatznutzens in der vorliegenden Indikation berücksichtigt werden.	
AWG A D-1194 S.II.10 AWG B D-1195 S.II.7	Betrifft: AWG A und B, Vorgangsnummern 2025-05-01-D-1194 und 2025-05-01-D-1195 Anmerkung: Anzahl der Patientinnen und Patienten im deutschen Mukoviszidose-Register mit Verlaufsdaten ist eine geeignete Grundlage für die Herleitung der Patientenzahlen Das IQWiG hält in seiner Nutzenbewertung die Angabe von Vertex zur Zahl der Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Zielpopulation für unterschätzt. Die Begründung dieser Aussage steht nicht in Übereinstimmung mit den verfügbaren Angaben aus dem deutschen Mukoviszidose-Patientenregister. Bei der Herleitung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation ist Vertex für die vorliegende Indikationserweiterung, analog zu vorausgegangenen Nutzenbewertungsverfahren, von den zum Dossier-Einreichungsdatum aktuell publizierten Angaben des deutschen Mukoviszidose-Registers ausgegangen. Darin sind	Zu D-1195: Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier stützen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten stellt insgesamt eine Unterschätzung dar. Grundlage der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers ist ausschließlich das Kollektiv des Mukoviszidose-Registers mit dokumentierten Verlaufsdaten und aktueller Einwilligung. Maßgeblich wäre jedoch die Berücksichtigung aller lebenden bzw. im Referenzzeitraum verstorbenen Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland.

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	7.181 Patientinnen und Patienten berichtet, die im Berichtsjahr 2023 wenigstens einmalig dokumentiert wurden und für die auch eine Einwilligungserklärung vorliegt [74]. Darüber hinaus verwendet Vertex eine aktuelle Sonderauswertung des Mukoviszidose-Registers für die Ermittlung der Patientenzahl [18]. Diese Angaben basieren auf wissenschaftlich validierten Daten, die auch das Register selbst für die Auswertungen zu Demographie, Mukoviszidose-Diagnose, Mortalität und Struktur der Versorgung verwendet [74]. Das IQWiG hingegen nennt auf Grundlage einer allgemeinen Angabe auf der Website des Mukoviszidose e.V. eine Schätzung von mehr als 8.000 Patientinnen und Patienten – eine Zahl, die jedoch nicht aus belastbaren wissenschaftlichen Quellen stammt und seit 2012 nicht mehr im Registerbericht aufgeführt wurde. Frühere Überarbeitungen des Registers führten zu einer Korrektur überhöhter Zahlen durch Mehrfachmeldungen. Die Zahl der jährlich behandelten Patienten blieb hingegen über Jahre konstant, was die Plausibilität der 7.181 Fälle unterstreicht. Darüber hinaus sind für versorgungsrelevante Berechnungen nur aktiv behandelte Patienten maßgeblich – daher sollte ausschließlich die wissenschaftlich fundierte Zahl von 7.181 Patientinnen und Patienten verwendet werden. Die Berechnung der Patientenzahlen auf Basis der Patientinnen und Patienten mit Verlaufsdaten wurde auch in vergangenen Verfahren des vorliegenden AWG, Patientinnen und Patienten mit mindestens	Siehe außerdem zusammenfassende Dokumentation zu D-1194.

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einer Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive der F508del-Mutation, grundsätzlich bestätigt, sodass eine abweichende Berechnung in der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten ohne F508del-Mutation zu einer einseitigen Verzerrung führen würde [75-89]. Vorgeschlagene Änderung Die Gesamtzahl der für die GKV in Frage kommenden, versorgungsrelevanten CF-Patientinnen und Patienten im Indikationsgebiet sollte, konsistent zu früheren Beschlüssen zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (zuzüglich Ivacaftor) der Population mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, auf Basis der Patientinnen und Patienten des Deutschen Mukoviszidose-Registers mit Verlaufsdaten hergeleitet werden.	
AWG A D-1194 S.II.10	Betrifft: AWG A, Vorgangsnummer 2025-05-01-D-1194 Anmerkung: Operationalisierung des Therapieversuchs als Responderrate ist anwendbar Nachgeordnet merkt das IQWiG an, dass die von Vertex im Zwischenschritt 2g getätigte Annahme hinsichtlich einer Responderrate von 60% anhand der zur Verfügung gestellten Quelle nicht nachvollzogen werden kann. Zudem könne gemäß den Fachinformationen die Anwendung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor bei den Patientinnen und Patienten ohne aufgelistete Mutation in Erwägung gezogen werden, wenn die behandelnde	Siehe zusammenfassende Dokumentation zu D-1194.

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ärztin bzw. der behandelnde Arzt der Ansicht ist, dass der potenzielle Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken überwiegt und die Patientin bzw. der Patient einer strengen ärztlichen Überwachung unterliegt. Somit sei die Operationalisierung des pU durch eine Responderrate fraglich. Vertex legt im Folgenden dar, wie die Responderrate von 60% aus den zu Verfügung stehenden Daten des französischen Compassionate Use-Programs (CUP) erfolgte und weswegen diese im vorliegenden Fall als angemessene Annäherung an den in der Fachinformation angegebenen Therapieversuch im Rahmen der Herleitung der GKV-Patientenzahlen angesehen wird. <u>Ableitung der Responderrate aus dem französischen CUP</u> Die Ableitung der Responderrate erfolgte anhand der ergänzenden Anhänge (Supplementary appendix) zu Burgel et al., 2024 [90], die Informationen zum Genotyp der einzelnen im Rahmen des französischen CUP behandelten Patientinnen und Patienten enthält. 1. Von den insgesamt 479 im CUP behandelten Patientinnen und Patienten wurden diejenigen identifiziert, die keine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen tragen (= Patientinnen und	

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	Patienten mit 2 Klasse-I-Mutationen) und die somit nicht von der Zulassungserweiterung umfasst sind (insgesamt 152 Patientinnen und Patienten). 2. Von den verbleibenden 327 Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation (479 minus 152) wurden nun diejenigen Patientinnen und Patienten abgezogen, die mindestens eine Mutation trugen, die in der Tabelle 5 der Fachinformation [2] bzw. in der Registerabfrage [18] enthalten ist (insgesamt 251 Patientinnen und Patienten) <i>Tabelle 3: Berechnungsschritte Responderrate</i> <table><tr><th>Berechnungsschritt</th><th>Anzahl</th></tr><tr><td>Patientinnen und Patienten, die im CUP Kaftrio bekamen</td><td>479</td></tr><tr><td>2 Klasse-I-Mutationen (= keine Nicht-Klasse-I-Mutation)</td><td>152</td></tr><tr><td>Mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation</td><td>327</td></tr><tr><td>Davon mindestens 1 Mutation aus Fachinformation Tabelle 5 (= Registeranfrage)</td><td>251</td></tr></table>	Berechnungsschritt	Anzahl	Patientinnen und Patienten, die im CUP Kaftrio bekamen	479	2 Klasse-I-Mutationen (= keine Nicht-Klasse-I-Mutation)	152	Mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation	327	Davon mindestens 1 Mutation aus Fachinformation Tabelle 5 (= Registeranfrage)	251	
Berechnungsschritt	Anzahl											
Patientinnen und Patienten, die im CUP Kaftrio bekamen	479											
2 Klasse-I-Mutationen (= keine Nicht-Klasse-I-Mutation)	152											
Mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation	327											
Davon mindestens 1 Mutation aus Fachinformation Tabelle 5 (= Registeranfrage)	251											

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<table><tr><td>Mutation nicht in Fachinformation Tabelle 5</td><td>76 (100%)</td></tr><tr><td><i>Davon Responder</i></td><td>45 (59%)</td></tr><tr><td><i>Davon Non-Responder</i></td><td>31 (41%)</td></tr><tr><td colspan="2">CUP: Compassionate Use-Programm</td></tr></table> A. 3. Von den verbleibenden 76 Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, die nicht in der Tabelle 5 der Fachinformation [2] enthalten ist (327 minus 251) wurden nun Responder (45) bzw. Non-Responder (31) identifiziert 4. Bei 45 Respondern von 76 Patientinnen und Patienten beträgt die Responserate ca. 60 % (45/76=59,2%) <u>Operationalisierung durch eine Responderrate</u> Es wird davon ausgegangen, dass nur Patientinnen und Patienten, die auf die Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ansprechen, auch langfristig mit dem Arzneimittel	Mutation nicht in Fachinformation Tabelle 5	76 (100%)	<i>Davon Responder</i>	45 (59%)	<i>Davon Non-Responder</i>	31 (41%)	CUP: Compassionate Use-Programm		
Mutation nicht in Fachinformation Tabelle 5	76 (100%)									
<i>Davon Responder</i>	45 (59%)									
<i>Davon Non-Responder</i>	31 (41%)									
CUP: Compassionate Use-Programm										

Stellungnehmer: *Vertex Pharmaceuticals*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	behandelt werden. Somit ist die Operationalisierung mittels der Responderrate in der vorliegenden Indikation, der chronischen Erkrankung der CF, angemessen. Vorgeschlagene Änderung Die Operationalisierung des Therapieversuchs im Rahmen der Herleitung der Patientenzahlen als Responderrate auf Basis der Daten des französischen CUP stellt im vorliegenden Fall die bestverfügbare Evidenz dar und ist daher anwendbar.	

Literaturverzeichnis

1. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen für die Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (Kaftrio®) - Anwendungsgebiet A - VX21-445-124. 2025.
2. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg/-75 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. Stand: April 2025. 2025.
3. Ratjen F, Tullis E. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, (Hrsg.). Clinical Respiratory Medicine (Third Edition). Philadelphia: Mosby; 2008. S. S. 593-604.
4. 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.
5. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elxacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med. 2019;381(19):1809-19.
6. Mall MA, Brugha R, Gartner S, Legg J, Moeller A, Mondejar-Lopez P, et al. Efficacy and Safety of Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation: A Phase 3B, Randomized, Placebo-Controlled Study. Am J Respir Crit Care Med. 2022.
7. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, et al. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med. 2023;208(1):59-67.
8. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kaftrio - International non-proprietary name: ivacaftor / tezacaftor / elxacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/005269/0000. 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 28.08.2025]
9. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kaftrio - International non-proprietary name: ivacaftor / tezacaftor / elxacaftor Procedure No. EMEA/H/C/005269/X/0008/G. 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-x-0008-g-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 28.08.2025]
10. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX20-445-111. A Phase 3 Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Triple Combination Therapy in Cystic Fibrosis Subjects 2 Through 5 Years of Age. 2022.
11. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Study VX21-445-124. A Phase 3 Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of ELX/TEZ/IVA in Cystic Fibrosis Subjects 6 Years of Age and Older With a Non-F508del ELX/TEZ/IVA-responsive CFTR Mutation. 2023.
12. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor)/Kalydeco (Ivacaftor). Procedure No. EMEA/H/C/xxxx/WS/2551. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-ws-2551-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
13. European Medicines Agency (EMA). EPAR Kaftrio (Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor): Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_de.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]

14. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco International non-proprietary name: ivacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0082. 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0082-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
15. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco International non-proprietary name: ivacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0086. 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: 20.08.2025]
16. 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, R117H-Mutation). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7551/2021-05-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-619_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
17. 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 (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten ≥ 6 Monate - < 18 Jahre (R117H)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7153/2020-12-17_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-555_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
18. Statistical Consulting & Data Science GmbH (STAT-UP). Mukoviszidose Registeranfrage Vertex. Patienten ohne F508del-Allel. 2025.
19. Varon R, Stuhmann M, Macek M, Jr., Kufardjieva A, Angelicheva D, Magdorf K, et al. Pancreatic insufficiency and pulmonary disease in German and Slavic cystic fibrosis patients with the R347P mutation. Hum Mutat. 1995;6(3):219-25.
20. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Durieu I, Kanaan R, Macey J, Grenet D, et al. The French Compassionate Program of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del CFTR variant. Eur Respir J. 2023.
21. Decaestecker K, Decaestecker E, Castellani C, Jaspers M, Cuppens H, De Boeck K. Genotype/phenotype correlation of the G85E mutation in a large cohort of cystic fibrosis patients. European Respiratory Journal. 2004;23(5):679.
22. Vertex Pharmaceuticals Inc. VX21-445-124 and VX22-CFD-016 Final Analysis Key Results Memo (KRM). 2023.
23. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, et al. A Phase 3 Open-Label Study of ELX/TEZ/IVA in Children 6 Through 11 Years of Age With CF and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med. 2021.
24. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019;394(10212):1940-8.
25. Barry PJ, Mall MA, Alvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes. N Engl J Med. 2021;385(9):815-25.
26. 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) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues

- Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ab 2 bis ≤ 5 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10503/2024-05-16_AM-RL-XII_Ivacaftor_Tezacaftor_Elexacaftor_D-985_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
27. 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) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 2 bis ≤ 5 Jahre (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10506/2024-05-16_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-1018_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
 28. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V. Stellungnahme zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) in Kombination mit Ivacaftor (Kalydeco®) – Vorgangsnummern D-985 und D-1018-1021. 2024.
 29. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4 A. Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen (Kaftrio). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3942/2020-08-26_Modul4A_IVA-TEZ-ELX.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
 30. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4 A. Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen (Kaftrio). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5561/2022_02_02_Modul4A_Kaftrio.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
 31. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4 B. Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Kaftrio). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5512/2022_02_02_Modul4B_Kaftrio.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
 32. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) -Kaftrio® - Anwendungsgebiet B (homozygot bzgl. F508del-Mutation). 2020.
 33. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Nachreichung zu Modul 4 B vom 26.08.2020 aufgrund neuer Evidenz: Modul 4 B. Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. 2020.
 34. Vertex Pharmaceuticals Inc. TRI 2 5 SwCI graph and narrative (Data on File). 2023.
 35. Zemanick ET, Emerman I, McCreary M, Mayer-Hamblett N, Warden MN, Odem-Davis K, et al. Heterogeneity of CFTR modulator-induced sweat chloride concentrations in people with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2024.
 36. 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;206(10):1239-47.
 37. Vertex Pharmaceuticals Inc. Analysis of Predicted Survival in CF Patients with non-F508del IVA/TEZ/ELX-Responsive Mutations Treated with Kaftrio®. 2025.

38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (D-985, D-1018, D-1019, D-1020, D-1021). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1031/2024-04-08_Wortprotokoll_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-985.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
39. Graeber SY, Hug MJ, Sommerburg O, Hirtz S, Hentschel J, Heinzmann A, et al. Intestinal Current Measurements Detect Activation of Mutant CFTR in Patients with Cystic Fibrosis with the G551D Mutation Treated with Ivacaftor. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(10):1252-5.
40. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Orkambi® 75 mg/94 mg /-100 mg/125 mg /-150 mg/188 mg Granulat im Beutel. Stand: April 2024. 2024.
41. Vertex Pharmaceuticals Ireland Limited. Fachinformation Symkevi 50 mg/75 mg Filmtabletten Symkevi 100 mg/150 mg Filmtabletten. Stand September 2024. 2024.
42. Cromwell EA, Ostrenga JS, Sanders DB, Morgan W, Castellani C, Szczesniak R, et al. Impact of the expanded label for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in people with cystic fibrosis with no F508del variant in the United States. *European Respiratory Journal*. 2024;64:2401146.
43. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Durieu I, Houdouin V, Audousset C, et al. The expanded French compassionate programme for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use in people with cystic fibrosis without a F508del CFTR variant: a real-world study. *Lancet Respir Med*. 2024;12(11):888-900.
44. de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011;66(8):680-5.
45. 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.
46. 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.
47. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62(4):360-7.
48. 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 Tezacaftor/ Ivacaftor. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6557/2019-05-16_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408_ZD.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
49. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)/ Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie E.V. (GPP). Lungenerkrankung bei Mukoviszidose: Pseudomonas aeruginosa. 2022. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/026-022l_S3_Lungenerkrankung-bei-Mukoviszidose-Pseudomonas-aeruginosa_2023-02_02.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
50. Collaco JM, Green DM, Cutting GR, Naughton KM, Mogayzel PJ. Location and Duration of Treatment of Cystic Fibrosis Respiratory Exacerbations Do Not Affect Outcomes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;182(9):1137-43.

51. Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2012;11(6):461-79.
52. Waters V, Ratjen F. Pulmonary Exacerbations in Children with Cystic Fibrosis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015;12(Supplement 2):S200-S6.
53. Stanford GE, Dave K, Simmonds NJ. Pulmonary Exacerbations in Adults With Cystic Fibrosis: A Grown-up Issue in a Changing Cystic Fibrosis Landscape. *CHEST*. 2021;159(1):93-102.
54. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):205-16.
55. Cystic Fibrosis Trust. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. 2009. Verfügbar unter: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-11/Anitbiotic%20Treatment.pdf>. [Zugriff am: 20.08.2025]
56. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3- Leitlinie Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. 2019. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/092-001I_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02-abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
57. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology*. 2002;8(1):50-9.
58. Zemanick ET, Konstan MW, VanDevanter DR, Rowe SM, Clancy JP, Odem-Davis K, et al. Measuring the impact of CFTR modulation on sweat chloride in cystic fibrosis: Rationale and design of the CHEC-SC study. *J Cyst Fibros*. 2021;20(6):965-71.
59. 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. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2015;14(5):580-6.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V (ASV-RL): Aktualisierung der ASV-RL. 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7234/2025-05-15_ASV-RL_Aktualisierung.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
61. Zemanick ET, Ramsey B, Sands D, McKone EF, Fajac I, Taylor-Cousar JL, et al. Sweat chloride reflects CFTR function and correlates with clinical outcomes following CFTR modulator treatment. *J Cyst Fibros*. 2025;24(2):246-54.
62. Zemanick E, Mayer-Hamblett N, Fajac I, Konstan M, Sands D, Taylor-Cousar JL, et al. The Association Between Sweat Chloride and Outcomes Following Treatment With CFTR Modulators Including Vanzacaftor/Tezacaftor/Deutivacaftor. 48th European Cystic Fibrosis Conference. 2025.
63. Mayer-Hamblett N, Fajac I, Konstan M, Zemanick E, Mall M, McKone EF, et al. (P 694) Greater Reductions in Sweat Chloride with CFTR Modulator Use are Associated with Improved Clinical Outcomes. North American Cystic Fibrosis Conference, Philadelphia 2022.
64. Vertex Pharmaceuticals Inc. Data on File: SwCl association with rate of antibiotic use. 2025.
65. 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 (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor bei Patienten ab 12 Jahren

- (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7326/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-586_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
66. 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 (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7319/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_D-587_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
67. 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: 20.08.2025]
68. 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: 20.08.2025]
69. 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. Stand 7. Februar 2013. 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2187/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
70. 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). Stand 19. Februar 2015. 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: 20.08.2025]
71. 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: 20.08.2025]
72. 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: 20.08.2025]

73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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): Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9024/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-775_ZD.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
74. Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2023. 2024.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4707/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-584_BAnz.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4711/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-585_BAnz.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und Gating-Mutation (inkl. R117H)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5128/2021-11-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-685_BAnz.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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): Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und RF- Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5123/2021-11-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-687_BAnz.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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): Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und andere bzw. unbekannte Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5122/2021-11-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-689_BAnz.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues

Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5571/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-773_BAnz.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]

81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5566/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-774_BAnz.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und Gating-Mutation (inkl. R117H))). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5564/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-775_BAnz.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und RF-Mutation)). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5562/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-776_BAnz.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und andere bzw. unbekannte Mutation)). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5565/2022-08-04_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-777_BAnz.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ab 2 bis ≤ 5 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und andere bzw. unbekannte Mutation)) 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6613/2024-05-16_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-1021_BAnz.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ab 2 bis ≤ 5 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und RF- Mutation)). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6615/2024-05-16_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-1020_BAnz.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]

87. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ab 2 bis $\leq$ 5 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und Gating- Mutation)) 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6610/2024-05-16_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-1019_BAnz.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ab 2 bis $\leq$ 5 Jahre (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6617/2024-05-16_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-1018_BAnz.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
89. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ab 2 bis $\leq$ 5 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF- Mutation)). 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6616/2024-05-16_AM-RL-XII_Ivacaftor_Tezacaftor_Elexacaftor_D-985_BAnz.pdf. [Zugriff am: 20.08.2025]
90. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Durieu I, Houdouin V, Audousset C, et al. Supplementary appendix to: The expanded French compassionate programme for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use in people with cystic fibrosis without a F508del CFTR variant: a real-world study. Lancet Respir Med. 2024;12(11):888-900.

5.2 Stellungnahme der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Datum	06.08.2025
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor / Kaftrio® Verfahren D-1194, D-1195
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Ziel des vorgelegten Berichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) im Alter ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen. Die Nutzenbewertung betrifft das am 04.04.2025 zugelassene Anwendungsgebiet der Kinder ab 2 Jahren. Das Anwendungsgebiet wurde vom G-BA in zwei Teilpopulationen untergliedert und umfasst Patienten, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen, exklusive einer Gating- (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R oder R117H) und F508del-Mutation, aufweisen sowie Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation. Für die Zusatznutzenbewertung liegen die Ergebnisse der 24-wöchigen Zulassungsstudie VX21-445-124 vor. Es handelt sich um eine randomisierte placebokontrollierte Studie, in denen CF-Patienten ab 6 Jahren die mindestens eine von 17 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor ansprechenden Mutationen, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen, mit Elxacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor (zusätzlich zu deren Basistherapie) behandelt wurden. Diese 17 Mutationen entsprechen den häufigsten nicht-F508del-Mutationen der	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
europäischen Bevölkerung. Außerdem liegen umfangreiche Daten aus Real World Evidence (RWE) sowie aus einem in vitro-Assay vor, welche insgesamt zur breiten Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA geführt haben.	

Einordnung der Erkrankung und von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in den Therapiekontext

Die zystische Fibrose (CF) oder Mukoviszidose ist eine angeborene, lebensverkürzende Stoffwechselerkrankung. Zäher Schleim verlegt dabei die Lunge. Aber auch andere Organe wie Bauchspeicheldrüse, Magen-Darm-Trakt, Leber- und Gallenwege, Fortpflanzungsorgane und Nebenhöhlen sind durch den Defekt betroffen. Folgen der Erkrankung sind strukturelle Schäden sowie Einschränkungen der Organfunktion bis zum Organversagen. Die Haupttodesursache von Patienten mit CF ist die Lungenbeteiligung.

Um derartige Schädigungen zu verhindern, besteht das Ziel darin, möglichst früh mit einer kausalen Behandlung zu beginnen und die Krankheitsprogression zu bremsen. In diesem Zusammenhang wurde 2016 auch in Deutschland das Neugeborenen-Screening für CF eingeführt. Dies erlaubt, eine CF möglichst früh diagnostizieren und therapieren zu können.

Für Patienten im Alter ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, aufweisen, ist mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor die erste kausale Therapieoption verfügbar. Für Patienten, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, aufweisen, ist mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor nun eine weitere Therapieoption verfügbar, die ein weiter verbessertes Wirksamkeitsprofil aufweist.

Der frühe Einsatz der kausal wirkenden CFTR-Modulatoren verlangsamt progrediente Organschädigungen und damit verbundene pulmonale und extrapulmonale Manifestationen der Erkrankung deutlich, was zu einer erheblich verlängerten Lebenserwartung der Patienten führt. Der Relevanz des möglichst frühen Therapiebeginns hat der G-BA durch die Einführung des Neugeborenen Screenings Rechnung getragen und diese wurde auch in vergangenen G-BA-Anhörungen zu CFTR-Modulatoren anerkannt.

Wird zur Kenntnis genommen.

Dies wird auch durch Feststellungen klinischer Experten gestützt, die sich im Rahmen der mündlichen Anhörung zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor zur Altersgruppe 6 bis 11 Jahre am 27. Juni 2022 wie folgt äußerten¹:

“Das spricht ganz klar dafür, dass man Kinder möglichst früh behandeln sollte. Wir hoffen, sogar noch viel früher als über die Zulassungserweiterung, über die wir gerade sprechen.“

(Dr. Stehling, Mukoviszidose-Zentrums Universitätsklinikum Essen)

Nach der Erweiterung der Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor für die Altersgruppe 2 bis 5 Jahre bestärkten klinische Experten die frühe Therapie mit dieser Wirkstoffkombination in der mündlichen Anhörung am 08. April 2024²:

„Wir sehen bei den Patienten sehr gute Effekte, auch schon bei den Zweibis Fünfjährigen, und das neben dem, was man auch bei älteren Kohorten beobachten kann, [...], sondern wir sehen auch die Chance, die exokrine Pankreasfunktion zu retten. Das ist bei den sehr jungen Patienten in der Altersgruppe noch möglich, bei den älteren, sage ich einmal salopp, ist dieser Zug abgefahren. Das heißt für uns, wenn nicht irgendwelche Gründe, sprich: vor allem die Eltern möchten es nicht, dagegen sprechen, setzen wir jeden dieser Patienten auf diese Therapie.“ (Prof. Dr. Stahl (GPP))

Darüber hinaus ist anzumerken, dass CFTR-Modulatoren nicht nur Arzneimittel für eine insgesamt seltene Erkrankung sind, sondern hierbei insbesondere zu beachten ist, dass es sich um eine noch

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (D-773 bis D-777) + Ivacaftor (D-793 bis D-797). Stenografisches Wortprotokoll. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-793/2022-06-27_Wortprotokoll_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-773-D-777_Ivacaftor-D-793-D-797.pdf. (letzter Zugriff am: 06.08.2025)

² Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung nach § 91 SGB V gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Lumacaftor/Ivacaftor (D-947). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-974/2023-11-27_Wortprotokoll_Lumacaftor-Ivacaftor_D-947.pdf. (letzter Zugriff am: 06.08.2025)

gezielter wirkende „Präzisionsmedizin“ handelt, da nur jeweils ein genau umschriebener Teil der Patienten mit Mukoviszidose damit adressiert wird. Der CFTR-Modulator Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) ist hierbei aufgrund seiner erheblichen Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit in einer breiten Patientenpopulation ein Durchbruch in der Therapie der zystischen Fibrose, von dem nun auch Patienten im Alter ab 2 Jahren mit mindestens einer Mutation, durch die CFTR-Protein produziert wird, profitieren können.	
---	--

Übertragung von Evidenz berücksichtigen entsprechend älterer Patienten

Die grundsätzliche Wirksamkeit von CFTR-Modulatoren über verschiedene Mutations- und Altersgruppen wurde in einer Vielzahl von kontrollierten Studien dargelegt. Dies umschließt auch Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Patienten ab 6 und 12 Jahren über verschiedene Mutationsgruppen. Insbesondere für Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation sind, liegen im Alter ab 12 Jahren 24-wöchige, komparative Daten sowie für die Patienten im Alter von 6-11 Jahren eine 24-wöchige, einarmige Zulassungsstudie vor. Für Patienten mit dem Genotyp F/MF liegen für beide Altersgruppen (ab 6 und 12 Jahren) jeweils 24-wöchige, randomisierte kontrollierte Studien vor. Auf Basis dieser Daten erteilte der G-BA für die Populationen mit dem Genotyp F/MF sowie F/F ab 12 Jahren einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Für die Patientenpopulation der 6-11-Jährigen hat der G-BA bei dem Genotyp F/MF einen beträchtlichen und bei dem Genotyp F/F einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen attestiert.

Im vorliegenden Fall für die Patienten im Alter ab 2 Jahren legt der pU nun die 24-wöchige, RCT VX21-445-124 für Patienten ab 6 Jahren vor. In dieser zeigen sich sehr deutliche patientenrelevante Vorteile gegenüber der zVT BSC hinsichtlich der Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Verbindung mit einem weiterhin vorteilhaften Sicherheitsprofil. Dies bestätigt die Erkenntnisse für Patienten im Alter ab 6 und 12 Jahren mit anderen Mutationsgruppen. 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.

Das IQWiG akzeptiert den Übertrag von Studienergebnisse von älteren Patienten auf jüngere Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren nicht.

Wird zur Kenntnis genommen.

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 Population u. a. von einem vergleichbaren Erkrankungsbild und einen vergleichbaren Wirkmechanismus der Intervention auszugehen ist. Dies in Verbindung mit der grundlegenden deutlichen Wirksamkeit von CFTR-Modulatoren erlaubt die Ableitung eines Zusatznutzens daher auch für die hier vorliegenden Anwendungsgebiete der Patienten.	
<u>Übertragung des Zusatznutzens auf Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen</u> (inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation) Für 44% der Patienten (in Anwendungsgebiet A) liegen RCT-Daten vor, für 90% aller Patienten (beide Anwendungsgebiete) liegen RWE-Daten vor und für fast alle Patienten liegen Daten aus einem in vitro-Assay vor. Diese umfangreiche Evidenz hat die EMA veranlasst, eine sehr breite Labelerweiterung zu genehmigen, da mit 98% fast alle Patientinnen und Patienten mit Mutationen, die in in vitro-Versuchen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprachen, auch in vivo auf die Therapie mit der Triple-Kombination ansprachen³. In der vorgelegten RCT zeigen sich sehr deutliche patientenrelevante Vorteile gegenüber der zVT BSC hinsichtlich der Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Verbindung mit einem weiterhin vorteilhaften Sicherheitsprofil. Diese Effekte konnten anhand der RWE bestätigt werden. Da zudem der in vitro-Assay eine so hohe Prädiktivität beinhaltet, sind die RCT-Daten auf die Patienten mit	Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer keine Studienergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Bei der primär vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studie VX21-445-124 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur Basistherapie. Es erfolgte kein Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor. Insgesamt sind die vorgelegten Daten daher nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die eine Gating-Mutation und die keine F508del-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

³ Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4A. *Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)).* 2025. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1215/> (letzter Zugriff am: 06.08.2025)

mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation zu übertragen. Darüber hinaus ergibt sich die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor auch auf Basis des Wirkprinzips. Die (klinischen) Daten haben gezeigt, dass für die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor ausreicht, wenn mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, sodass CFTR-Protein gebildet wird, an dem der CFTR-Modulator ansetzen kann. Zusätzlich liegt für den mutationsübergreifenden Evidenztransfer hier für immerhin 90% aller Patienten (beide Anwendungsgebiete) RWE-Daten vor, da insgesamt fünf Studien dargestellt werden konnten. Dies stellt im Vergleich zu früheren Verfahren, in denen teilweise keine unterstützende Evidenz vorhanden war, eine sehr umfangreiche Evidenz dar. Es ist zu beachten, dass für die EMA die breite Datenlage so überzeugend war, dass das Label nicht nur auf die untersuchten Mutationen bezogen wurde, sondern sogar auf alle Patienten mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation, sodass auch Patienten mit bisher nicht untersuchten Mutationen in einem Therapieversuch behandelt werden können⁴. Folgerichtig kann, angesichts der Effektivität von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor und der Übertragbarkeit über Mutationsgruppen, ein Zusatznutzen auch für alle Patienten mit mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation (Anwendungsgebiet B) attestiert werden.	Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.
---	---

⁴ Assessment report EMA, EMA/96436/2025, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-ws-2551-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff am: 06.08.2025)

Patientenrelevanz von Schweißchlorid anerkennen

Das IQWiG geht in seinen Bewertungen zu dem Verfahren D-1194 nicht auf die Schweißchlorid-Konzentration ein.

Die Schweißchlorid-Konzentration wird in Fachkreisen als relevant erachtet⁵, 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 hervor, dass eine groß angelegte epidemiologische Studie vor kurzem zudem den Zusammenhang zwischen der durch CFTR-Modulatoren erhöhten CFTR-Funktion und klinischer Verbesserung bestätigen konnte⁶.

Kürzlich hat auch der G-BA die Messung der Schweißchloridkonzentration als ein in der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung von CF-Patientinnen und -Patienten etabliertes und anerkanntes Verfahren zur Beurteilung der Effektivität einer CFTR-Modulator-Therapie anerkannt. Denn in einem Beschluss des G-BA über eine Änderung der Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung §116b SGB V (ASV-RL) zur Aktualisierung der ASV-RL wurde entschieden, den Schweißtest als diagnostisches Verfahren im Erwachsenenalter bei Verdacht auf Mukoviszidose als abrechenbare Leistung der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung aufzunehmen. Darüber hinaus wurde die einmalige Durchführung des Schweißtests vor Einleitung einer CFTR-Modulator-Therapie, sofern der letzte Schweißtest vor mehr als einem Jahr durchgeführt wurde, sowie die einmalige Durchführung des Schweißtests nach der Einleitung einer CFTR-Modulator-Therapie als ergänzendes Instrument zur Beurteilung der Therapieeffektivität als abrechenbare Leistung der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung gemäß ASV-RL aufgenommen⁷.

Auch die EMA bestätigt die Relevanz der Schweißchlorid-Konzentration zur Einschätzung der Wirksamkeit. Es erscheint somit folgerichtig, dass

Siehe zusammenfassende Dokumentation zu D-1194.

auch der G-BA die Patientenrelevanz der Schweißchlorid-Konzentration anerkennt ⁸ .	

⁵ Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung - 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 (letzter Zugriff: 06.08.2025)

⁶ Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4A. Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen (Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (Kaftrio®). 2025. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1215/> (letzter Zugriff: 06.08.2025)

⁷ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V (ASV-RL): Aktualisierung der ASV-RL 2025, verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/beschluesse/7234/> (letzter Zugriff: 06.08.2025)

⁸ 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: 06.08.2025)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (D-773 bis D-777) + Ivacaftor (D-793 bis D-797). Stenografisches Wortprotokoll. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-793/2022-06-27_Wortprotokoll_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-773-D-777_Ivacaftor-D-793-D-797.pdf. (letzter Zugriff am: 06.08.2025)
2. ¹ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung nach § 91 SGB V gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Lumacaftor/Ivacaftor (D-947). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-974/2023-11-27_Wortprotokoll_Lumacaftor-Ivacaftor_D-947.pdf. (letzter Zugriff am: 06.08.2025)
3. ¹ Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4A. *Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)*. 2025. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1215/> (letzter Zugriff am: 06.08.2025)
4. ¹ Assessment report EMA, EMA/96436/2025, https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-ws-2551-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff am: 06.08.2025)
5. ¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung - hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (D-432). Stenografisches Wortprotokoll. 24. Juni 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-444/2019-06-24_Wortprotokoll_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432.pdf (letzter Zugriff: 06.08.2025)
6. ¹ Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4A. *Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)*. 2025. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1215/> (letzter Zugriff: 06.08.2025)
7. ¹ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V (ASV-RL): Aktualisierung der ASV-RL 2025, verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/beschluesse/7234/> (letzter Zugriff: 06.08.2025)
8. 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: 06.08.2025)

5.3 Stellungnahme von Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich

Datum	13.08.2025
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ≥ 2 Jahren, mindestens 1 NichtKlasse-I-Mutation, exklusive F508del- und Gating-Mutation) (D-1194 und D-1195)
Stellungnahme von	<i>Medizinische Hochschule Hannover</i>
	<i>Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich Oberärztin, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologin Päd. Pneumologie, Allergologie und Neonatologie Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover dittrich.anna-maria@mh-hannover.de</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Voranstellen möchte ich, dass ich mit dieser Stellungnahme zum Zusatznutzen von Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (ETI) bei Patientinnen ab dem 2. Lebensjahr mit Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) mit mindestens einer nicht-Klasse I Mutation exklusive einer F508del- und Gating Mutation (D-1194) bzw. einer Gating Mutation und exklusive einer F508del Mutation (D-1195), durchaus eine kritische Nutzenbewertung des obigen Medikaments über alle Altersgruppen fordere, die Wirkung, Nutzen und Therapiekosten berücksichtigen sollte, inklusive der Durchführung doppelt-verblindeter, Placebo-kontrollierter klinischer Studien. Allerdings ergeben sich bei einer chronisch progredienten Erkrankung, wie der Mukoviszidose altersspezifische Herausforderungen, die das IQWiG durchaus erkennt. Je jünger ein Kind, desto höher ist seine psychische und somatische Vulnerabilität, da Störungen der Entwicklungen schlechter ausgeglichen werden können, je jünger das Kind. Somit ist im Hinblick auf die ethische Akzeptabilität von klinischen Interventionsstudien die Situation umso herausfordernder, je jünger die Kinder. Jede klinische Studie stellt eine zusätzliche Belastung für die Teilnehmenden dar, dies umso mehr, als eine eigenständige Bewertung des individuellen Nutzens für jüngere Kinder naturgemäß begrenzt ist. Umso wichtiger ist es, bei dieser Gruppe, dass ein Nutzen für die Probanden besteht. Daher muss u.U. aus ethischer und regulatorischer Sicht in jüngeren Altersgruppen ein Kompromiss gefunden werden. Dies führt u.U. dazu, dass Effekte standardisierter Endpunkte nicht gemessen werden können aufgrund fehlender Kooperation oder fehlender Validierungen von Messinstrumenten für diese Altersgruppe,	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht oder in geringerem Umfang erhoben werden, um die Belastung der Probanden zu reduzieren oder geringer ausfallen als in älteren Altersgruppen, aufgrund der noch weniger fortgeschrittenen Erkrankung. So ist diesbezüglich z.B. anzumerken, dass für die Altersgruppe der 2-5jährigen KEINE validierten Messinstrumente für die krankheitsbezogene Lebensqualität vorliegen, so dass dieser Endpunkt auch in absehbarer Zukunft nicht zur Betrachtung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann. Bezüglich aller geprüften Mutationskombinationen möchten wir bemerken, dass es medizinisch-biologisch durchaus plausibel ist, die in höheren Altersklassen dargestellten Wirkungen in diese Altersklasse der 2- bis 5-jährigen zu extrapolieren. Mukoviszidose ist eine genetisch bedingte, ab Geburt bestehende, chronisch-progressive Erkrankung. Verbesserungen des zugrundeliegenden funktionellen Defekts, wie sie durch CFTR-Modulatoren erzielt werden, wie das hier diskutierte Kombinationspräparat ETI, wirken daher, unabhängig vom Alter, der Erkrankung entgegen. Lediglich die Manifestationen und damit auch die Möglichkeiten der klinischen Prüfung ändern sich altersabhängig. Die BSC kann die Progredienz der Erkrankung auch in diesem jungen Alter nicht aufhalten (1, 2), weshalb neue Therapieansätze notwendig sind, um den Krankheitsprogress auch in dieser Altersgruppe zu minimieren. Allerdings zeigen Modellierungen des langfristigen Effekts von ETI über verschiedene Altersgruppen hinweg sehr deutlich, den höheren Nutzen je früher der Therapiebeginn im Hinblick auf die Mortalität (3). Für ETI ist zudem anzumerken, dass in den letzten 10 Jahren der klinischen Entwicklung und Prüfung, keine der bisher durchgeführten Studien den Rückschluss erlaubt, dass jüngere Altersgruppen nicht in erheblichem Maß von ETI profitieren. So zeigen Untersuchungen zum	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
biologischen Funktionsparameter Schweißstest mindestens genauso starke Effekte in der Altersgruppe der 2-5 jährigen (4). Die Ergebnisse der VX20-445-111/-112 Studien bestätigen die Annahme der Extrapolierbarkeit der biologischen Wirkung von Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor eindrücklich, da sie einen Abfall des Surrogatparameters Schweißchlorid um -57.9 mmol/L. Dabei ist der Abfall des Schweißchlorids der 2-5-jährigen Kinder höher als in den älteren Altersstufen und deuten damit, wenn überhaupt, ein besseres funktionelles Ansprechen an, als ältere Altersgruppen (4). Die hohe Korrelation des biologischen Endpunkts Schweißchlorid mit dem Langzeitverlauf (5) und die Korrelation des Ansprechens auf ETI im Schweißstest mit dem Ansprechen in der Lungenfunktion (6) legen daher nah, dass auch in den jüngeren Altersgruppen ähnlich starke Effekte, wie in den älteren Altersgruppen erzielt werden, diese aufgrund des noch mildereren Krankheitsstadiums, sich jedoch mit den verfügbaren Messinstrumenten hinsichtlich Lungenfunktion oder Lebensqualität nicht genauso deutlich abbilden lassen. Eigene post-approval Untersuchungen zeigen z.B. deutlich, dass die Lungenerkrankung, der zentrale Parameter für krankheitsbezogene Morbidität und Mortalität, in erheblichem Ausmaß beeinflusst wird (7), wie dies auch für vorherige Modulatorkombinationen in dieser Altersgruppe gezeigt werden konnte (8, 9). Zudem besteht aus meiner Sicht durchaus eine Extrapolierbarkeit von bestimmten Mutationskombinationen auf andere Mutationskombinationen aufgrund der biologisch-medizinischen Wirkweise von ELX/TEZ/IVA. Diese ist in den klinischen Studien für eine Vielzahl verschiedener Mutationen (10, 11) und für Mutation N1303K (13) eindrücklich belegt.	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Darüber hinaus konnten verschiedene Arbeitsgruppen in den letzten Jahren eindrücklich zeigen, dass das <i>in vitro</i> Ansprechen von non-F508del Mutationen gut mit dem <i>in vivo</i> Ansprechen im Patienten korreliert (u.a. 14). <i>In vitro</i> Funktionsuntersuchungen liegen für ungleich höhere Zahlen von Mutationskombinationen vor, als klinische <i>in vivo</i> Studienprüfungen. Dies ist der hohen Anzahl von CFTR-Mutationen (bisher >3000 nachgewiesen) geschuldet, die z.T. als familiäre Mutationen vorliegen, d.h. im Extremfall lediglich bei einem Patienten bisher beschrieben wurden, was eine formale klinische Prüfung unmöglich macht. Die mannigfaltig dargestellten Korrelationen zwischen <i>in vitro</i> Ansprechen in verschiedenen Testsystemen mit dem <i>in vivo</i> Ansprechen, sprechen jedoch für eine Extrapolierbarkeit für die Vielzahl von Mutationen, für die bisher ein solches <i>in vitro</i> Ansprechen nachgewiesen werden konnte. Hinsichtlich der Überlegenheit der ETI Kombination im Vergleich zu „I“ alleine bei Gatingmutationen (D-1195) liegt zudem eine placebo-kontrollierte Studie vor (14), die höhere Effekte von ETI im Vergleich zu „I“ für Lungenfunktion, krankheitsbezogene Lebensqualität und Schweißtest zeigt. Meine wissenschaftliche und klinische Erfahrung mit ETI hat in den letzten Jahren bei c.a. n=500 mit ETI behandelten PatientInnen mit Mukoviszidose in unserem CF-Zentrum über alle behandelten Altersgruppen gezeigt, dass diese pulmonal und abdominell profitieren. Es wäre nicht zu verstehen, warum bei einer chronisch fortschreitenden und tödlichen Erkrankung eine Therapie in der nächstjüngeren Altersgruppe erst zum Einsatz kommen würde, wenn sich	Zu D-1195: Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer keine Studienergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Bei der primär vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studie VX21-445-124 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur Basistherapie. Es erfolgte kein Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßige Vergleichstherapie Ivacaftor. Insgesamt sind die vorgelegten Daten daher nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit

Stellungnehmer: Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lungenfunktion und Ernährungszustand so verschlechtert haben, dass Therapieeffekte mit Werkzeugen nachweisbar sind, die auf schwere Lungenschäden hinweisen, wie eine Reduktion der Sauerstoffsättigung z.B. Die höheren Effekte auf den Schweißtest u.a. bei ETI im Vergleich zu „I“ bei Gatingmutationen lassen zudem aufgrund der Korrelation Schweißtestansprechen mit pulmonalem Ansprechen und Schweißtestwerten und klinischem Verlauf unabhängig von Modulatortherapie unverständlich erscheinen, warum einer nachgewiesenen schlechter wirksamen Therapie („I“) der Vorzug gegenüber der effektiveren Therapie (ETI) gegeben werden sollte. Nicht nachvollziehbar aus klinischer Erfahrung ist zudem der vom IQWiG angegebene „beträchtliche“ Ausmaß des höheren Schadens für das UE „Ausschlag“. Die klinische Erfahrung zeigt, dass dieser Ausschlag in vielen Fällen spontan und in allen Fällen im pädiatrischen Bereich nach Absetzen von ETI folgenlos innerhalb von 5-7 Tagen abklingt und bei erneutem Therapiebeginn nicht wieder auftritt. Somit erscheinen diese Therapieebeneffekte im Vergleich zum Zusatznutzen aus klinischer Sicht vernachlässigenswert. Ich widerspreche daher dem Gutachten des IQWiG, das dem CFTR-Modulator ELX/TEZ/IVA in der Altersgruppe der 6-11-jährigen Patienten lediglich einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen bescheinigt und in der Altersgruppe der 2-5-jährigen keine Anhalt für einen Zusatznutzen findet (D-1194). Ebenso widerspreche ich dem Gutachten des IQWiG, dass für non-F/mit Gating-Mutation kein belegbarer Zusatznutzen für ETI im Vergleich zu „I“ vorliegt (D-1195).	Ivacaftor bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die eine Gating-Mutation und die keine F508del-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Siehe außerdem zusammenfassende Dokumentation zu D-1194.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aufgrund meiner klinischen und wissenschaftlichen Erfahrung mit ETI seit mehreren Jahren, seit Januar 2022 in der Altersgruppe 6-11 Jahre und in der Altersgruppe der 2-5jährigen seit Dezember 2023 aufgrund der EMA-Zulassungen, möchten wir unseren Widerspruch zur Auffassung des IQWiG näher erläutern und im Folgenden einige Punkte der IQWiG-Bewertung aufgreifen (s. Absatz spezifische Aspekte).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Anmerkung IQWiG (D-1194):</u> „In der vorliegenden Datensituation ist eine Übertragung der Ergebnisse von Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren auf die Altersklasse nicht möglich.“ <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine Übertragung der nachgewiesenen Effekte in den älteren Altersgruppen auf jüngere Altersgruppen ist insbesondere bei einer monogenetisch determinierten, progredient verlaufenden Erkrankung, wie der Mukoviszidose möglich. <u>Begründung:</u> Trotz fehlender Daten hinsichtlich des Therapiebeginns mit Elexacaftor/TEzacaftor/Ivacaftor macht ein frühes Eingreifen in das Fortschreiten einer schweren, progressiv verlaufenden Erberkrankung medizinisch außerordentlich Sinn, um strukturelle Schäden in den verschiedenen betroffenen Organen zu verhindern. <u>Begründung:</u> Dies zeigt sich an der Tatsache, dass eine initial schlechtere Lungenfunktion im Kindesalter ein wichtiger Prädiktor für einen schlechteren Krankheitsverlauf im weiteren Leben darstellt (15, 16). 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	Siehe zusammenfassende Dokumentation zu D-1194.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Basisdefekt der CF behandeln (17). 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 (18). 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,	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. Insbesondere in Anbetracht der nachgewiesenen Progredienz der CF in diesem jungen Alter (1, 2), wird für eine große Anzahl von Kindern mit CF eine inakzeptable Progredienz der Grunderkrankung in Kauf genommen, wenn auf die Daten der PAES Studie, die erst in fünf Jahren vorliegen werden, gewartet wird.	
	<u>Anmerkung IQWiG (D-1194):</u> „Zudem liegen fazitrelevante Effektmodifikationen für das Merkmal Alter vor.“ <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Unterschiede in den Effekten in den verschiedenen Altersgruppen sind krankheitsimmanent bzw. aufgrund der fehlenden Validierung verschiedener Testinstrumente in jüngeren Altersgruppen nicht einschätzbar und können daher nicht herangezogen werden, um einen fehlenden Zusatznutzen zu belegen.	Siehe zusammenfassende Dokumentation zu D-1194.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Begründung:</u> Untersuchungen zum natürlichen Verlauf der Mukoviszidose (1, 2), den klinisch nachgewiesenen relevanten Effekten von ETI und anderer Modulatoren in jüngeren Altersgruppen (4, 7 8, 9) und dem modellierbar höheren Effekt auf den zentralen Endpunkt Mortalität (3) zeigen jedoch eindrücklich, dass ein früherer Therapiebeginn Folgeschäden der chronisch progredienten Erkrankung reduzieren bzw. mit hoher Wahrscheinlichkeit sogar verhindern kann.	
	<u>Anmerkung IQWiG (D-1195):</u> „Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für den Zusatznutzen von I/T/E +I gegenüber der zweckmässigen Vergleichstherapie“ <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die placebokontrollierte Studie VX18-445-104 kann zur Betrachtung des Zusatznutzen, ebenso wie verschiedene in vitro Daten genutzt werden. Diese zeigen für eine Vielzahl von Gatingmutationen eine stärkere Wirkung von ETI im Vergleich zu „I“ alleine. Bisher unveröffentlichte Daten zeigen in diesem Zusammenhang, dass einzelne Mutationen sogar besser auf ETI ansprechen als F508del, weshalb in jedem Fall eine individuelle Prüfung der aktuell zugelassenen Modulatortherapien bei allen Mutationen jenseits von F508del anzustreben ist.	Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer keine Studienergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Bei der primär vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studie VX21-445-124 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur Basistherapie. Es erfolgte kein Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßige Vergleichstherapie Ivacaftor. Insgesamt sind die vorgelegten Daten daher nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor bei Erwachsenen, Jugendlichen und

Stellungnehmer: Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Begründung:</u> Sowohl die Studie VX18-445-104 auch in vitro und ex vivo Daten zeigen, dass verschiedene Gatingmutationen auf ETI klinisch und funktionell besser ansprechen als auf „I“ alleine, weshalb gemäß guter klinischer Praxis klinische Vergleich unter Heranziehung geeigneter Parameter, u.a. Lungenfunktion und Schweißtest der Entscheidung für ein spezifischeres Präparat zugrunde gelegt werden sollten und dem effektiveren Therapiepräparat der Vorzug gegeben werden sollte.	Kindern ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die eine Gating-Mutation und die keine F508del-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. 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.
2. Stahl M, Steinke E, Graeber SY, Joachim C, Seitz C, Kauczor HU, Eichinger M, Hammerling S, Sommerburg O, Wielpütz 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.
3. 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 Jul;22(4):607-614.
4. Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone E, Ramsey B, Rayment JH, Robinson P, Stehling F, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Ahluwalia N, Chin A, Chu C, Lu M, Niu T, Weinstock T, Ratjen F, Rosenfeld M. [Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2-5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele](#). *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Jul 1;208(1):59-67.
5. 4. 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.
6. 5. Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, et al. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205(5): 529-39.
7. Stahl M, Dohna M, Graeber SY, Sommerburg O, Renz DM, Pallenberg ST, Voskrebenezv A, Schütz K, Hansen G, Doellinger F, Steinke E, Thee S, Röhm J, Barth S, Rückes-Nilges C, Berges J, Hämmerling S, Wielpütz MO, Naehrlich L, Vogel-Claussen J, Tümmler B, Mall MA, Dittrich AM. [Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on lung clearance index and magnetic resonance imaging in children with cystic fibrosis and one or two F508del alleles](#). *Eur Respir J*. 2024 Sep 5;64(3):2400004.
8. 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, Wielpütz 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.
9. Stahl M, Roehmel J, Eichinger M, Doellinger F, Naehrlich L, Kopp MV, Dittrich AM, Sommerburg O, Ray P, Maniktala A, Xu T, Conner S, Joshi A, Mascia M, Wielpütz MO, Mall MA. [Long-Term Impact of Lumacaftor/Ivacaftor Treatment on Cystic Fibrosis Disease Progression in Children 2-5 Years of Age Homozygous for F508del-CFTR: A Phase 2, Open-Label Clinical Trial](#). *Ann Am Thorac Soc*. 2024 Nov;21(11):1550-1559.
10. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Durieu I, Houdouin V, Audousset C, Macey J, Grenet D, Porzio M, Murriss-Espin M, Reix P, Baravalle M, Belleguic C, Mely L, Verhille J, Weiss L, Reynaud-Gaubert M, Mittaine M, Hamidfar R, Ramel S, Cosson L, Douvry B, Danner-Boucher I, Foucaud P, Roy C, Burnet E, Raynal C, Audrezet MP, Da Silva J, Martin C; French Cystic Fibrosis Reference Network study group. [The expanded French compassionate programme for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use in people with cystic fibrosis without a F508del CFTR variant: a real-world study](#). *Lancet Respir Med*. 2024 Nov;12(11):888-900. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00208-X. Epub 2024 Aug 13. PMID: 39151434
11. Cromwell EA, Ostrenga JS, Sanders DB, Morgan W, Castellani C, Szczesniak R, Burgel PR. [Impact of the expanded label for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with no F508del variant in the USA](#). *Eur Respir J*. 2024 Nov 14;64(5):2401146.

12. Solomon GM, Linnemann RW, Rich R, Streby A, Buehler B, Hunter E, Vijaykumar K, Hunt WR, Brewington JJ, Rab A, Bai SP, Westbrook AL, McNicholas-Bevensee C, Hong J, Manfredi C, Barilla C, Suzuki S, Davis BR, Sorscher EJ. Evaluation of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor treatment in individuals with cystic fibrosis and CFTR(N1303K) in the USA: a prospective, multicentre, open-label, single-arm trial. *Lancet Respir Med*. 2024 Dec;12(12):947-957.
13. Dreano E, Burgel PR, Hatton A, Bouazza N, Chevalier B, Macey J, Leroy S, Durieu I, Weiss L, Grenet D, Stremmler N, Ohlmann C, Reix P, Porzio M, Roux Claude P, Rémus N, Douvry B, Montcouquiol S, Cosson L, Mankikian J, Languepin J, Houdouin V, Le Clainche L, Guillaumot A, Pouradier D, Tissot A, Priou P, Mély L, Chedevergne F, Lebourgeois M, Lebihan J, Martin C, Zavala F, Da Silva J, Lemonnier L, Kelly-Aubert M, Golec A, Foucaud P, Marguet C, Edelman A, Hinzpeter A, de Carli P, Girodon E, Sermet-Gaudelus I, Pranke I; French CF Reference Network study group. [Therotyping cystic fibrosis patients to guide elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor out-of-label prescription](#). *Eur Respir J*. 2023 Oct 19;62(4):2300110.
14. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, McBennett KA, McKone EF, Ramsey BW, Sutharsan S, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Ahluwalia N, Jun LS, Moskowitz SM, Prieto-Centurion V, Tian S, Waltz D, Xuan F, Zhang Y, Rowe SM, Polineni D; VX18-445-104 Study Group. [Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del-Gating and -Residual Function Genotypes](#). *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):815-825.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Pressemitteilung des G-BA: Screening auf Mukoviszidose für Neugeborene beschlossen (20 Aug 2015) <https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/585/>.

5.4 Stellungnahme der BIO Deutschland e. V.

Datum	18.08.2025
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) (≥ 2 Jahre, Nicht-Klasse-I-Mutation (keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation bzw. davon mind. eine Gating- und keine F508del-Mutation)) Verfahren D-1194, D-1195
Stellungnahme von	BIO Deutschland e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zystische Fibrose (CF; Mukoviszidose) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, mit der in Deutschland ca. 7.000 Betroffene leben. Sie gehört damit zu den seltenen Erkrankungen¹. 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 des Defektes im CFTR-Gen ist eine Störung des Transports von Chlorid durch die Zellmembran, mit der Folge einer Dehydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms in wichtigen Organen. Eine verringerte Aktivität des CFTR-Ionenkanals führt zu pathologischen Veränderungen bis zum Funktionsverlust exokriner Drüsen und Organe wie Lunge, Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Leber, Gallenwege und Reproduktionsorgane²⁻⁸. 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. Die CFTR-Aktivität kann durch den patientenrelevanten Endpunkt der Schweißchlorid-Konzentration gemessen werden⁷. Kaftrio® als Kombination der Wirkstoffe Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose in Kombination mit	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ivacaftor bei CF-Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, ermöglicht einen gezielten Einsatz im Sinne einer personalisierten Medizin - kausal statt symptomatisch. Die Kombination aus Ivacaftor, welches die Funktionsfähigkeit der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteinkanäle verbessert, und den beiden selektiven CFTR-Korrektoren Tezacaftor und Elexacaftor, welche die CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöhen, ist abgestimmt auf Patienten, die durch einen CFTR-Defekt durch eine Nicht-Klasse-I-Mutation daran leiden, dass die CFTR-Proteine in zu geringer Menge exprimiert werden oder in der Funktion eingeschränkt sind. Das Zusammenwirken von Tezacaftor und Elexacaftor (als CFTR-Korrektoren) und Ivacaftor (als CFTR-Potentiator) führt bei betroffenen Patienten zu einem erhöhten Chloridionentransport durch die Zellmembran. Das Wirkprinzip der Kombination eines CFTR-Korrektors mit einem CFTR-Potentiator ähnelt dabei den bekannten Kombinationstherapien Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor). Durch das zusätzliche Hinzufügen eines zweiten CFTR-Korrektors (Elexacaftor) konnte der kombinierte Effekt dieser Wirkstoffkombination nochmals erheblich gesteigert werden. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor bietet auf dieser Basis eine bisher unerreichte Wirksamkeit mit erheblicher Relevanz für die Patienten und dies bei guter Verträglichkeit. Es handelt sich bei dem vorliegenden Verfahren um die Nutzenbewertung für die Zulassungserweiterung für Patienten im Alter ab 2 Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen,	

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
exklusive einer Gating- (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R oder R117H) und F508del-Mutation (Anwendungsgebiet A). Außerdem werden Patienten bewertet im Alter ab 2 Jahren mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen, inklusive mindestens einer Gating-Mutation (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R oder R117H) und exklusive einer F508del-Mutation (Anwendungsgebiet B).	
<u>Übertragung klinischer Studienergebnisse auf das Anwendungsgebiet B (Patienten, mit mindestens einer Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen, inklusive mindestens einer Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation)</u> Für viele Mutationen des Anwendungsgebiets A sowie für das Anwendungsgebiet B wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmens (pU) Evidenz aus RWE bzw. einem in vitro Assay zur Herleitung des Zusatznutzens vorgelegt werden, da die Durchführung einer RCT aufgrund der Seltenheit der Mutationen nicht für alle Mutationen möglich war. Die 17 in die RCT eingeschlossenen Mutationen entsprechen den häufigsten nicht-F508del-Mutationen der europäischen Bevölkerung. Innerhalb der deutschen Bevölkerung decken sie mit 208 GKV-Patientinnen und -Patienten ca. 55% des AWG A ab. Die Herleitung eines Zusatznutzen ist aufgrund der Übertragbarkeit des in Patienten, die mindestens eine von 17 auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprechenden Mutationen, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen (Anwendungsgebiet A des Nutzendossiers), vom pU festgestellten	Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer keine Studienergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Bei der primär vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studie VX21-445-124 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur Basistherapie. Es erfolgte kein Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßige Vergleichstherapie Ivacaftor. Insgesamt sind die vorgelegten Daten daher nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die eine Gating-Mutation und die keine F508del-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erheblichen Zusatznutzens auf Patienten des AWG B dennoch möglich⁹. Diese Übertragung basiert auf dem Wirkprinzip von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (in Kombination mit Ivacaftor). Der in Anwendungsgebiet A des Nutzendossiers festgestellte erhebliche Zusatznutzen basiert auf der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie VX21-445-124 sowie dem Evidenztransfer auf die jüngeren Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren. Im Vergleich zu früheren Verfahren, bei denen teilweise keine unterstützende Evidenz identifiziert werden konnte, liegt in den vorliegenden AWG mit insgesamt fünf Studien aus dem Versorgungsalltag (über 90 weitere betrachtete Mutationen im Vergleich zur RCT) eine robuste Basis für die Übertragung des Zusatznutzens auf Patientinnen und Patienten des AWG B vor. Aufgrund der Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, ist das Vorliegen mindestens einer eben solchen Mutation ausschlaggebend für die Wirksamkeit, da umfangreiche Evidenz aus RCT, RWE sowie einem in vitro Assay dies nahelegen. Auf dieser Basis wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur die vorab genannte Zulassung für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) erteilt¹⁰. Es zeigte sich in den Studien, dass fast alle Patientinnen und Patienten (98%) mit Mutationen, die in in vitro-Versuchen auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ansprachen, auch in vivo auf die Therapie mit der Triple-Kombination ansprachen. Somit ist die Übertragbarkeit der in Anwendungsgebiet A des Nutzendossiers im Vergleich zu BSC anerkannten, außerordentlichen Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegeben und folgerichtig die Ableitung eines Zusatznutzens möglich.	

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Evidenztransfer auf jüngere Patienten</u> Die besondere Herausforderung bei der Versorgung von Kleinkindern (hier ab 2 Jahren) ist eine Generierung reproduzierbarer Ergebnisse im Rahmen von Studien. Eine zusätzliche Schwierigkeit sind 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 werden¹¹. Der Nutznachweis kann deshalb zum Teil nur im Wege eines Evidenztransfers erfolgen. Der dargestellte Evidenztransfer im Dossier ist aus mehreren Gründen angemessen. Zunächst handelt es sich bei der Mukoviszidose um eine angeborene, progrediente Stoffwechselerkrankung⁷. Bei Kleinkindern mit CF manifestiert sich die Erkrankung zunächst weniger anhand pulmonaler Symptome, sondern vielmehr an Pankreasdysfunktionen und einem schlechten Ernährungsstatus¹². 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	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Symptome manifestieren sich erst später. Sie sind aber schon vorhanden. Bereits bei Säuglingen, die im Neugeborenenenscreening in den ersten Lebenswochen diagnostiziert wurden, findet man pulmonale Veränderungen im Sinne von Entzündung, von Mucus-Obstruktion und von strukturellen Veränderungen¹³. 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 04.04.2025 erteilten Zulassungserweiterung für Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor können nun Patienten ab 2 Jahren mehrheitlich erstmals kausal behandelt werden und frühe Veränderungen durch die Erkrankung teils rückgängig gemacht werden. Der Behandlungsansatz BSC im Anwendungsgebiet A kann das nicht leisten. Wie bereits in den vorherigen Verfahren 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 Jahren¹⁴: <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</i>	

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>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> <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> 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> Im Zuge der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten von 1 bis unter 2 Jahren betonten die Expertinnen und Experten wie Frau Prof. Dr. Stahl (FGM) zudem, dass es bei einer frühen Therapie mit CFTR-Modulatoren	

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
„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 ermöglichen¹⁵. Außerdem verweisen wir weiterhin auf die Feststellungen von Frau Prof. Dr. Stahl (GPP) im Rahmen der mündlichen Anhörung am 08. April 2024 für die Bewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor in Kombination mit Ivacaftor für Patienten von zwei bis fünf Jahren¹⁶: <i>„Ich schließe mich dem an, was Frau Dietrich ausgeführt hat. Wir sehen bei den Patienten sehr gute Effekte, auch schon bei den Zwei- bis Fünfjährigen, und das neben dem, was man auch bei älteren Kohorten beobachten kann, nicht nur auf die CFTR-Funktion unmittelbar, das heißt auf den Schweißtest in höherem Ausmaß als bei älteren Patienten und auch auf die Lunge, sondern wir sehen auch die Chance, die exokrine Pankreasfunktion zu retten. Das ist bei den sehr jungen Patienten in der Altersgruppe noch möglich, bei den älteren, sage ich einmal salopp, ist dieser Zug abgefahren. Das heißt für uns, wenn nicht irgendwelche Gründe, sprich: vor allem die Eltern möchten es nicht, dagegen sprechen, setzen wir jeden dieser Patienten auf diese Therapie.“</i> Zusammenfassend bleibt hervorzuheben, dass bei einem progredientem Krankheitsverlauf wie in der Mukoviszidose eine frühe Bekämpfung der Ursachen unumgänglich bleibt. Die Voraussetzungen für den vom G-BA in vorherigen Bewertungen anerkannten Evidenztransfer des Zusatznutzens von älteren	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Populationen auf die vorliegenden jüngeren Populationen sind insgesamt weiterhin gegeben, da ➤ es sich bei CF um eine genetische Erkrankung handelt; ➤ der Krankheitsverlauf, sprich die Progression, bekannt ist und das Dosis-Wirksamkeitsverhältnis in Studien geprüft und gewichtsabhängig angepasst wurde.	
<u>Patientenzahlen</u> 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. Diese Aussage steht nicht mit den verfügbaren Angaben aus dem deutschen Mukoviszidose-Patientenregister in Übereinstimmung. 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 ausgegangen¹⁷. Darin sind 7.181 Patienten berichtet, die im Berichtsjahr 2023 wenigstens einmalig dokumentiert wurden und für die auch eine Einwilligungserklärung vorliegt. Das IQWiG zieht jedoch beziehungsweise 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	Zu D-1195: Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier stützen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten stellt insgesamt eine Unterschätzung dar. Grundlage der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers ist ausschließlich das Kollektiv des Mukoviszidose-Registers mit dokumentierten Verlaufsdaten und aktueller Einwilligung. Maßgeblich wäre jedoch die Berücksichtigung aller lebenden bzw. im Referenzzeitraum verstorbenen Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland. Siehe außerdem zusammenfassende Dokumentation zu D-1194.

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zuletzt in den Registerberichten des Mukoviszidose e.V. für das Berichtsjahr 2012 erschien, seither jedoch nicht mehr. 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, 2021: 6.776, 2022: 6.973, 2023: 7.181)^{1, 18-25}. Letztlich wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in jedem der Anwendungsgebiete direkt über das deutsche Mukoviszidose-Register angefragt. Das Register ist die valideste verfügbare Quelle für Patientenzahlen in der Mukoviszidose und kann somit als korrekte Datengrundlage für die Bemessung der Patientenzahlen herangezogen werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BIO Deutschland

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- 1) Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2023. 2024
- 2) O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet (London, England). 2009;373(9678):1891-904.
- 3) Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD. Pharmacological Rescue of Mutant CFTR Function for the Treatment of Cystic Fibrosis. Top Med Chem. 2008(3):91-120.
- 4) Boucher RC. Airway surface dehydration in cystic fibrosis: pathogenesis and therapy. Annu Rev Med. 2007;58:157-70.
- 5) Ratjen F, Tullis E. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR (Hrsg.). Clinical Respiratory Medicine (Third Edition). Philadelphia: Mosby; 2008. S. S. 593-604.
- 6) 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.
- 7) Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. Current Diagnostic Pathology. 2002;8(1):50-9.
- 8) Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 3A. *Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, exklusive einer Gating- und F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)).* 2025. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1215/>
- 9) Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 1. Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 2 Jahren, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation im CFTR-Gen aufweisen (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®)). 2025. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1215/>
- 10) EPAR Kaftrio non-F Procedure No EMEA/H/C/005269-WS-255. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-h-c-005269-ws-2551-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Zugriff am: 18.08.2025]
- 11) 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 [Zugriff am: 18.08.2025]
- 12) McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet. 2003 May 17;361(9370):1671-6.
- 13) 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.
- 14) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (D-339). Stenografisches Wortprotokoll. 2018. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/344/#stellungnahmen.pdf>
- 15) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung nach § 91 SGB V gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Lumacaftor/Ivacaftor (D-947). 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/344/#stellungnahmen.pdf>

ba.de/downloads/91-1031-974/2023-11-27_Wortprotokoll_Lumacaftor-Ivacaftor_D-947.pdf. [Zugriff am: 03.03.2025]

- 16) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung nach § 91 SGB V gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (D-985, D-1018, D-1019, D-1020, D-1021). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1030/2024-04-08_Wortprotokoll_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-1018.pdf
- 17) Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2023. 2024.
- 18) Nährlich L, Burkhard M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2015. 2016.
- 19) Nährlich L, Burkhard M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. 2017.
- 20) Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018.
- 21) Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019.
- 22) Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019. 2020.
- 23) Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2020. 2021.
- 24) Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2021. 2022
- 25) Nährlich L, Burkhard M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2022. 2023.

5.5 Stellungnahme der AG – CF der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Datum	15.08.2025
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ≥ 2 Jahren, mindestens 1 NichtKlasse-I-Mutation, exklusive F508del- und Gating-Mutation) (D-1194) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ≥ 2 Jahren, eine Gating-Mutation und keine Gating-Mutation (non-F/mit Gating), zVT Ivacaftor (D-1195)
Stellungnahme von	<i>AG – CF der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie</i>
	M.Lorenz Kinderpneumologe CF-Zentrum Jena Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Jena ----- Prof. Dr. Dorit Fabricius Fachärztin, Schwerpunkte Allergologie, Kinder- und Jugend-Pneumologie Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AG – CF der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wir als Fachgesellschaft für Pädiatrische Pneumologie möchten uns kritisch mit der Nutzungsbewertung zur Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) für Betroffene mit Mukoviszidose mit mindestens einer nicht-Klasse I Mutation exklusive einer F508del- und Gating-Mutation (D-1194) und ETI für Betroffene mit Gating/exklusive F508del Mutation auseinandersetzen (D-1195). Daher zunächst einige einleitende Sachverhalte zum aktuellen Verständnis und Verlauf der Erkrankung. Warum sehen wir einen frühzeitigen Beginn der spezifischen Modulatortherapie als sinnvoll an? • Irreversible strukturelle Lungenschäden entstehen sehr früh: In AREST-CF nahm die Prävalenz von Bronchiektasen von 29,3 % im Alter von 3 Monaten auf 61,5 % im Alter von 3 Jahren trotz optimaler symptomatischer Therapie zu; eine nachweisbare freie neutrophile Elastase (Inflammationsmarker) in der BAL mit 3 Monaten erhöhte die Odds für persistierende Bronchiektasen $\times 7$ (12 Monate) bzw. $\times 4$ (3 Jahre). [1] • Messbare Funktionsdefizite bereits im Säuglingsalter: Mit ~ 3 Monaten zeigten CF-Säuglinge gegenüber Kontrollen höhere LCI (+0,5 z-Score), erhöhtes FRC und niedrigeres FEV_{0.5} (-0,9 z-Score); 21 % hatten erhöhten LCI, 25 % ein pathologisch niedriges FEV_{0.5}; kombiniert waren 35 % abnormal. [2]	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AG – CF der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Abnorme Ventilationsverteilung schon kurz nach Geburt: Mit im Mittel 7,8 Wochen hatten 41,5 % der CF-Säuglinge einen pathologischen LCI oder FRC ($\geq 1,64$ z-Score). [3] • LCI erkennt frühe Krankheitslast & sagt Verlauf voraus: LCI und HRCT detektieren komplementär frühe Lungenerkrankung [4–5]; ein abnormaler LCI mit 4 Jahren sagte spätere Funktionsstörungen mit positiv prädiktivem Wert 94 % voraus. [6] • MRT erkennt frühen Progress der CF-Lungenerkrankung: Mittels Lungen-MRT kann der Verlauf der CF-Lungenerkrankung strahlenfrei und sensitiv verfolgt werden. Hierbei zeigt sich ein Progress unter symptomatischer Therapie über die ersten 4 Lebensjahre [7]. Unter Therapie mit den CFTR-Modulatoren Lumacaftor/Ivacaftor kann eine eingetretene Pathologie verbessert, aber nicht normalisiert werden [8,9]. Es besteht somit ein Bedarf nach stärkerer CFTR-Funktionskorrektur, als dies mit Lumacaftor/Ivacaftor möglich ist, um den Krankheitsverlauf grundlegend positiv zu beeinflussen. • Erhöhte Inflammation in den ersten Lebensmonaten treiben den Funktionsabfall: Neutrophile Entzündung war mit niedrigerem Lungenfunktionsniveau und Infektion mit stärkerem Abfall assoziiert. [11] • Biologische & klinische Effekte früher Modulatoren: ○ Ivacaftor 12–<24 Monate (ARRIVAL): rasche, anhaltende Schweißchlorid-Reduktion und Verbesserung pankreatischer Marker. [9]	

Stellungnehmer: AG – CF der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
○ Ivacaftor 4–<12 Monate (ARRIVAL): konsistente PK, Verbesserung von Schweißchlorid und Zeichen der Pankreasobstruktion; AE meist mild/moderat. [12] ○ ELX/TEZ/IVA (ETI) 2–5 Jahre: deutliche Verbesserungen von Schweißchlorid (–57,9 mmol/L) und LCI (–0,83 U) in 24 Wochen; sicher und gut verträglich. [13] Hospitalisierungen & Exazerbationen bei Säuglingen/Kleinkindern (Modulatoren vs. keine) • LUM/IVA 1–<2 Jahre (offen, Einarm-Studie): Rate pulmonaler Exazerbationen 0,6 pro Patienten-Jahr; CF-bedingte Hospitalisierungen 0,2 pro Patienten-Jahr (3/46 = 6,5 % hospitalisiert). [14] ○ PEx mit (oral/inhalativ/IV) Antibiotika: 0,75 vs 1,17 Ereignisse/Jahr; 42,9 % vs 62,5 % Kinder mit Ereignis (Patienten-Jahre: 34,7 vs 16,3). [15] ○ • ELX/TEZ/IVA 2–5 Jahre: sehr niedrige Exazerbationslast in der Langzeit-Extension (geschätzte PEx-Rate 0,04 pro 48 Wochen); Krankenhausaufnahmen sind in dieser Altersgruppe selten und variabel, weshalb vergleichende Endpunkte schwer zu erheben sind. [16] • Kontext (ältere Altersgruppen):	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
○ LUM/IVA vs. Placebo (≥ 12 J.): signifikante PEx-Reduktion; Tage mit Hospitalisierung wegen PEx und Hospitalisierungsrate waren niedriger (z. B. 0,17–0,18 vs. 0,45 Hospitalisierungen/Jahr). [17] ○ Langzeit-Follow-up (96 Wo., alle Kinder auf LUM/IVA): MRT-Global-Score vom Ausgangswert zu 96 Wo. –2,7 (SD 7,0; 95 %-KI –5,2 bis –0,1) bei durchgehend LUM/IVA vs –5,6 (SD 6,9; 95 %-KI –9,2 bis –1,9) bei Wechsel von Placebo→LUM/IVA; parallel Verbesserungen bei LCI2.5, Schweißchlorid, pankreatischen/intestinalen Markern. [18] ○ ETI (≥ 12 J., Real-world): Tage im Krankenhaus ↓ 86 % nach ETI-Start; Hospitalisierungen ↓ und Kosten ↓. [19] ○ Aus Deutschen Register – Reduktion pulmonale Exacerbationen um 75.9% reduziert ($p < 0.0001$) [20] Generelle Einordnung: Für <6-Jährige fehlen randomisierte Vergleichsdaten gegen „keine Modulatoren“; dennoch sprechen (a) die sehr frühe Krankheitsprogression, (b) sensitive Frühmarker (LCI, FEV_{0.5}, FRC) und (c) nachgewiesene Wirksamkeit & geringe PEx/Hospitalisierungsraten unter Modulatoren in 1–<2 und 2–5 Jahren für einen möglichst frühen Therapiebeginn — analog zu den robusten Daten mit klarer PEx/Hospitalisierungs-Reduktion in älteren Kohorten. [1–17]. Gerade auch internationalen Beobachtungen zeigen, dass Hospitalisierungen bei Kindern ohne ETI (NonF/Non Gating) erhöht bleibt [21].	

Stellungnehmer: AG – CF der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Pädiatrische Patienten zeigen tendenziell größere Verbesserungen der Lungenfunktion (ppFEV1), des Ernährungszustands und der Schweißchloridreduktion, wenn die ETI-Therapie früher im Leben begonnen wird, was das Potenzial für eine Krankheitsmodifikation und Organerhaltung widerspiegelt. Eine frühzeitige Intervention, auch bei Kindern im Alter von nur 2 Jahren, ist mit einer Stabilisierung oder Verbesserung der Pankreasfunktion und der Vorbeugung irreversibler Organschäden verbunden, wie aktuelle klinische Studien und Übersichtsarbeiten in der medizinischen Fachliteratur belegen.[22-26] Der Nutzen ist bei Kindern aufgrund der weniger fortgeschrittenen Erkrankung und der größeren Fähigkeit zur Organregeneration oft größer. Der klinische Nutzen korreliert mit den In-vitro-Ansprechprofilen, und die Therapieeinstufung anhand von patienteneigenem Gewebe (Nasenschleimhautzellen, ICM und Darmorganoide) lässt Rückschlüsse auf den klinischen Verlauf zu [26-29]. Allerdings sind die absoluten Gewinne hinsichtlich Lungenfunktion und Organerhalt bei pädiatrischen Patienten in der Regel größer, was die Bedeutung einer frühzeitigen Einleitung der ETI Therapie bei seltenen ansprechenden Mutationen unterstreicht.[22-24] Die Sicherheitsprofile sind über alle Altersgruppen hinweg ähnlich, ohne dass es Anzeichen für altersspezifische unerwünschte Ereignisse gibt. [22-23] Auch wenn die Erfolge in der Behandlung von Gating Mutationen uns beeindruckt haben so zeigen uns die Langzeitstudien das die CFTR Aktivität die erreicht wird den Krankheitsverlauf nur verlangsamt und	

Stellungnehmer: AG – CF der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht stoppt. Auch diesen Betroffenen sollte eine effektivere Therapie zugänglich gemacht werden. [31-35] Als kinderpneumologische Fachgesellschaft bewerten wir ETI bei 2–5-jährigen Kindern mit CF als absolut sinnvolle und medizinisch gerechtfertigte Therapie: Die kausale Wirkweise, die Evidenz mit klaren Vorteilen ab 6 Jahren und die plausible PK/Regulatorik-Brücke sprechen für einen frühen Einsatz – bei gleichzeitig sorgfältigem Monitoring. Wir erkennen an, dass das IQWiG den Zusatznutzen für 2–5 Jahre mangels direkter Daten als nicht belegt einstuft, sehen jedoch eine Versorgungsnotwendigkeit, um vermeidbare Krankheitslast in einer präventiv besonders wirksamen Lebensphase zu reduzieren, und plädieren für eine kontrollierte Anwendung mit konsequenter Datenerfassung. Wir widersprechen hiermit der Beurteilung dem IQWiG für die Bewertung D-1194 und D-1195. im Folgenden greifen wir einige Punkte der IQWiG-Bewertung auf (s. Absatz spezifische Aspekte).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AG – CF der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Ad - I.11 Mortalität (D-1194):</u>“... für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen...” <u>Vorgeschlagene Änderungen:</u> In der Altersgruppe von 0 – 17 Jahre ist Mortalität kein geeigneter Parameter für den Beleg eines Zusatznutzen. <u>Begründung:</u> Unter der BSC haben wir in Deutschland erfreulicherweise eine geringe Mortalität in der oben genannten Altersgruppe – siehe Deutsches Mukoviszidose-Register BERICHTSBAND 2023 – Seite 53. <u>Ad - I.14 Spezifische UE´s - Ausschlag (D-1194):</u> „....ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden....“ <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für eine temporär höhere Krankheitslast von Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur BSC, die jedoch im Verhältnis zu dem erheblichen Nutzen zu vernachlässigen ist.	Siehe zusammenfassende Dokumentation zu D-1194.

Stellungnehmer: AG – CF der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Begründung:</u> Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der natürliche Verlauf des Hautausschlags nach Beginn der Behandlung mit ETI mild, selbstlimitierend und auf unterstützende oder standardmäßige dermatologische Therapien anspricht und selten ein Absetzen des Medikaments erfordert. Das zeigen Open Label Extension-Studien.[31]	
	<u>Ad I.60 (D-1194):</u> Es ergibt sich für diese Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/ Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine belastbare Bewertung eines möglichen Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (ETI) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird zur Zeit in robusten Real-World-Analysen untersucht. <u>Begründung:</u> Die pädiatrische Extrapolation ist eine regulatorische und wissenschaftliche Strategie, bei der vorhandene Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus älteren Altersgruppen herangezogen werden, um die Behandlung jüngerer Kinder abzuleiten—	Siehe zusammenfassende Dokumentation zu D-1194.

Stellungnehmer: AG – CF der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	insbesondere dann, wenn Krankheitspathophysiologie und Wirkmechanismus des Arzneimittels über die Altersgruppen hinweg vergleichbar sind. Dieser Ansatz wird von Regulierungsbehörden wie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und EUnetHTA befürwortet; sie betonen, dass Extrapolation den Bedarf an großen, häufig praktisch kaum durchführbaren pädiatrischen Studien verringern kann und dennoch eine belastbare Nutzen-Risiko-Bewertung neuer Therapien bei Kindern ermöglicht [32–33]. Mit der Ausweitung der Zulassungen auf jüngere Kinder besteht die Begründung für eine frühe Intervention darin, irreversible Organschäden zu verhindern und die Langzeitergebnisse zu verbessern, auch wenn direkte RCT-Daten bei Säuglingen fehlen können [33]. Ethische Erwägungen spielen ebenfalls eine Rolle: Die Durchführung großer randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) bei Säuglingen/Kleinkindern ist häufig nicht machbar oder ethisch vertretbar, und ein Aufschub des Zugangs zu wirksamen Therapien birgt das Risiko eines Schadens durch Krankheitsprogression. [34-35]	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Zu D-1195:</u> <u>Ad – I.8 Ergebnisse zum Zusatznutzen (D-1195):</u> „Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für den Zusatznutzen von I/T/E +I gegenüber der zweckmässigen Vergleichstherapie.....“ <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die placebokontrollierte Studie VX18-445-104 zeigte einen Zusatznutzen für ETI. Die Therapie mit zugelassenen Modulatoren wie ETI sollte für alle Mutationen überprüft werden. <u>Begründung:</u> Sowohl die Studie VX18-445-104 als auch in vitro und ex vivo Daten zeigen, dass verschiedene Gatingmutationen auf ETI klinisch und funktionell besser ansprechen als auf „I“ alleine. In-vitro-Analyse von 655 CFTR-Varianten zeigten für viele (auch gating-nahe) Mutationen eine heterogene IVA-Antwort, während die ETI-Therapie deutlich häufiger eine substanzielle Funktionsrettung (Cl⁻-Transport) bewirkte—im Einklang mit regulatorischen Label-Erweiterungen auf Basis funktioneller Daten. Mechanistische Einzelstudien an seltenen Missense-Varianten untermauern diese Variabilität der Ivacaftor-Wirksamkeit (teils zusätzlich beeinträchtigte Leitfähigkeit/ATP-Kopplung, unterschiedlich starke Reifungs-Defizite) und zeigen, dass	Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer keine Studienergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Bei der primär vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studie VX21-445-124 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur Basistherapie. Es erfolgte kein Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßige Vergleichstherapie Ivacaftor. Insgesamt sind die vorgelegten Daten daher nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die eine Gating-Mutation und die keine F508del-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Stellungnehmer: AG – CF der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Potentiatoren zwar das Gating steigern können, die Kombination mit Korrektoren aber nötig ist, wenn parallel Faltungs-/Trafficking-Probleme bestehen. weshalb gemäß guter klinischer Praxis klinische Vergleiche unter Heranziehung geeigneter Parameter, u.a. Lungenfunktion und Schweißtest der Entscheidung für ein spezifischeres Präparat zugrunde gelegt werden sollten und dem effektiveren Therapiepräparat der Vorzug gegeben werden sollte. [36-38] Die Langzeitdaten (≈8 Jahre) zeigen unter IVA altersübergreifend höhere ppFEV₁-Niveaus und weniger Exazerbationen/Hospitalisationen, jedoch keine Krankheitsstillstellung: Der Nutzen ist altersabhängig—am stärksten in der Adoleszenz, bei Erwachsenen durch irreversible Strukturschäden limitiert und im Vorschulalter mangels standardisierbarer Spirometrie nur indirekt beurteilbar—sodass eine abgeschwächte, aber persistierende FEV₁-Decline zu erwarten bleibt. [39]	

Literaturverzeichnis

1. Sly PD, et al. **Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis.** N Engl J Med. 2013;368:1963-70. doi:10.1056/NEJMoa1301725. [New England Journal of Medicine](#)
2. Hoo AF, et al. **Lung function is abnormal in 3-month-old infants with cystic fibrosis.** Thorax. 2012;67(10):874-81. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-201747. [ecfs.eu](#)
3. Kieninger E, et al. **Elevated lung clearance index in infants with cystic fibrosis shortly after birth.** Eur Respir J. 2017;50:1700580. doi:10.1183/13993003.00580-2017. [PubMed](#)
4. Owens CM, et al. **LCI and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF.** Thorax. 2011;66:481-88. doi:10.1136/thx.2010.150375. [Thorax](#)
5. Ramsey KA, et al. **LCI and structural lung disease on CT in early CF.** Am J Respir Crit Care Med. 2016;193:60-67. doi:10.1164/rccm.201507-1409OC. [ATS Journals](#)
6. Aurora P, et al. **LCI at 4 years predicts subsequent lung function in CF.** Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:752-58. doi:10.1164/rccm.200911-1646OC. [ATS Journals](#)
7. Stahl M, Steinke E, Graeber SY, Joachim C, Seitz C, Kauczor HU, Eichinger M, Hämmerling S, Sommerburg O, Wielpütz 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 Oct 15;204(8):943-953. doi: 10.1164/rccm.202102-0278OC. PMID: 34283704.
8. 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, Wielpütz 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 Aug;20(8):1144-1155. doi: 10.1513/AnnalsATS.202208-684OC. PMID: 36943405; PMCID: PMC10405608.;
9. Stahl M, Roehmel J, Eichinger M, Doellinger F, Naehrlich L, Kopp MV, Dittrich AM, Sommerburg O, Ray P, Maniktala A, Xu T, Conner S, Joshi A, Mascia M, Wielpütz MO, Mall MA. Long-Term Impact of Lumacaftor/Ivacaftor Treatment on Cystic Fibrosis Disease Progression in Children 2-5 Years of Age Homozygous for F508del-CFTR: A Phase 2, Open-Label Clinical Trial. Ann Am Thorac Soc. 2024 Nov;21(11):1550-1559. doi: 10.1513/AnnalsATS.202402-201OC. PMID: 39173175.).
10. Pillarisetti N, et al. **Infection, inflammation, and lung function decline in infants with CF.** Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(1):75-81. doi:10.1164/rccm.201011-1892OC. [ATS Journals](#)
11. Rosenfeld M, et al. **Ivacaftor in children 12–<24 months (ARRIVAL).** Lancet Respir Med. 2018;6(7):545-53. doi:10.1016/S2213-2600(18)30202-9. [PubMed](#)
12. Davies JC, et al. **Ivacaftor in infants 4–<12 months (ARRIVAL).** Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(5):585-93. doi:10.1164/rccm.202008-3177OC. [PubMed](#)
13. Goralski JL, et al. **Phase 3 open-label ETI in children 2–5 y.** Am J Respir Crit Care Med. 2023;208(1):59-67. doi:10.1164/rccm.202301-0084OC. [PMC](#)
14. Rayment JH, et al. **Phase 3 open-label LUM/IVA in 1–<2 y (F/F).** Am J Respir Crit Care Med. 2022;206:—. doi:10.1164/rccm.202204-0734OC. (Event-Raten s. auch Nr. 12) [PMC](#)

15. **Stahl M, Röhm J, Eichinger M, et al.** Effects of lumacaftor/ivacaftor on cystic fibrosis disease progression in children 2–5 years of age homozygous for F508del-CFTR: a phase 2 placebo-controlled clinical trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2023;20(8):1144-1155. doi:10.1513/AnnalsATS.202208-684OC.
16. Wainwright CE, et al. **Long-term safety/efficacy of ETI in 2–5 y.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;—.
17. McColley SA, et al. *J Cyst Fibros.* 2019;18(1):94-101. [PMC](#)
18. **Stahl M, Röhm J, Eichinger M, et al.** Long-Term impact of lumacaftor/ivacaftor treatment on CF disease progression in children 2–5 years of age homozygous for F508del-CFTR: a phase 2, open-label clinical trial. *Ann Am Thorac Soc.* 2024;21(11):1550-1559. doi:10.1513/AnnalsATS.202402-201OC.
19. **Walter E, Bass JL.** The Effect of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor on Hospitalizations and Intravenous Antibiotic Use. *Perm J.* 2022 Apr 5;26(1):73-79. doi: 10.7812/TPP/21.089. PMID: 35609157; PMCID: PMC9126543.
20. **Sutharsan S, Dillenhoefer S et al.** German CF Registry of the Mukoviszidose e.V. and participating CF sites. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on lung function, nutritional status, pulmonary exacerbation frequency and sweat chloride in people with cystic fibrosis: real-world evidence from the German CF Registry. *Lancet Reg Health Eur.* 2023 Jul 28;32:100690. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100690.
21. **Fireizen Y, Ahmed M, Vigers T, Akong K, Ryu J, Hahn A, Fanous H, Koumbourlis A, Tirakitsoontorn P, Arrieta A, Burgener EB, Koff J, Cogen JD, Bouzek DC, Hanley E, Keck A, Stout D, Bradley J, Sagel SD.** Changing Epidemiology of Pediatric Pulmonary Exacerbations in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2025 Mar;60(3):e71019. doi: 10.1002/ppul.71019. PMID: 40018992; PMCID: PMC12043277.
22. Cystic Fibrosis. Grasemann H, Ratjen F. *The New England Journal of Medicine.* 2023;389(18):1693-1707. doi:10.1056/NEJMra2216474.
23. Cystic Fibrosis: A Review. Ong T, Ramsey BW. *JAMA.* 2023;329(21):1859-1871. doi:10.1001/jama.2023.8120.
24. Efficacy and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis heterozygous for F508del and a minimal function mutation: A phase 3b, randomized, placebo-controlled study. Mall MA, Brugha R, Gartner S, Graeber SY, McCoy KS, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(11):1361–1369. doi:10.1164/rccm.202202-0392OC. PMID: 35816621. PubMedPMC
25. A phase 3 open-label study of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis and at least one F508del allele. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(12):1522–1532. doi:10.1164/rccm.202102-0509OC. PMID: 33734030. PubMedATS Journals
26. Phase 3 open-label clinical trial of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged 2–5 years with cystic fibrosis and at least one F508del allele. *Am J Goralski JL, Hoppe JE, Mall MA, McColley SA, McKone EF, et al. Respir Crit Care Med.* 2023;208(1):59–67. doi:10.1164/rccm.202301-0084OC. PMID: 36921081
27. Graeber, S.Y.; Sommerburg, O.; Yu, Y.; Berges, J.; Hirtz, S.; Scheuermann, H.; Berger, J.; Duerr, J.; Mall, M.A. Intestinal current measurement detects age-dependent differences in CFTR function in rectal epithelium. *Front. Pharmacol.* 2025, 16, 1537095.
28. Corcoran, T.E., Broerman, M.J., Kliment, C.R. et al. CFTR expression decreases with age in several airway cell types. *Sci Rep* 14, 28832 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-80108-8>
29. Theratyping Cystic Fibrosis Patients to Guide Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Out-of-Label Prescription. Dreano E, Burgel PR, Hatton A, et al. *The European Respiratory Journal.* 2023;62(4):2300110. doi:10.1183/13993003.00110-2023.

30. CFTR Function Restoration Upon Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Treatment in Patient-Derived Intestinal Organoids With Rare CFTR Genotypes. Lefferts JW, Bierlaagh MC, Kroes S, et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(19):14539. doi:10.3390/ijms241914539.
31. Long-Term Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor In Children Aged ≥ 6 Years With Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele: A Phase 3, Open-Label Clinical Trial. Wainwright C, McColley SA, McNally P, et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2023;208(1):68-78. doi:10.1164/rccm.202301-0021OC.
32. Karres D, Pino-Barrio MJ, Benchetrit S, et al. Evidence Generation Throughout Paediatric Medicines Life Cycle: Findings From Collaborative Work Between European Medicines Agency (EMA) and EUnetHTA on Use of Extrapolation., *British Journal of Pharmacology*. 2025;182(3):484-494. doi:10.1111/bph.17396.
33. Paediatric Extrapolation: A Necessary Paradigm Shift., Ollivier C, Mulugeta YL, Ruggieri L, Saint-Raymond A, Yao L., *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;85(4):675-679. doi:10.1111/bcp.13809.
34. Impacts and New Challenges With Highly Effective Modulator Therapies in Younger Children With Cystic Fibrosis., Uyangoda K, Dawson C, Gudka N, Brugha R. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(13):4625. doi:10.3390/jcm14134625.
35. Reflections on the Regulatory Field Covering the Development of Paediatric Medicinal Products: A Brief Overview of Current Status and Challenges. Lehmann B., *Frontiers in Pharmacology*. 2024;15:1375988. doi:10.3389/fphar.2024.1375988.
36. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del–Gating and –Residual Function Genotypes. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, et al. *The New England Journal of Medicine*. 2021;385(9):815-825. doi:10.1056/NEJMoa2100665.
37. In Vitro Modulator Responsiveness of 655 CFTR Variants Found in People With Cystic Fibrosis. Bihler H, Sivachenko A, Millen L, et al. *Journal of Cystic Fibrosis : Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2024;23(4):664-675. doi:10.1016/j.jcf.2024.02.006.
38. Molecular and Pharmacological Evaluation of Rare, Cystic Fibrosis-Causing Missense Mutations of the CFTR Channel. Závoti O, Csanády L. *The Journal of Physiology*. 2025;. doi:10.1113/JP288955.
39. Merlo CA, Thorat T, DerSarkissian M, McGarry LJ, Nguyen C, Gu YM, Healy J, Rubin JL, Brookhart MA. Long-term impact of ivacaftor on mortality rate and health outcomes in people with cystic fibrosis. *Thorax*. 2024 Sep 18;79(10):925-933. doi: 10.1136/thorax-2023-220558. PMID: 38937105; PMCID: PMC11503052.

5.6 Stellungnahme von Dr. med. habil. Olaf Eickmeier

Datum	21.August.2025
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor [Kaftrio]+ Ivacaftor [Kalydeco] D-1195
Stellungnahme von	<i>Dr. med. habil. Olaf Eickmeier-</i> Pädiatrische Leitung Christiane Herzog CF- Zentrum Frankfurt a.M. <i>Universitätsmedizin Frankfurt a.M.</i> Theodort-Stern-Kai 7 60590 Frankfurt a.M.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. habil. Olaf Eickmeier

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ich nehme Bezug auf die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG zur Tripel-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor (IVA/TEZ/ELX) in Kombination mit Ivacaftor bei CF-Patienten mit non-F508del-Genotypen mit Gating-Mutationen(D-1195). Der Einschätzung, dass in dieser Patientengruppe ein Zusatznutzen gegenüber Ivacaftor nicht belegt sei, widerspreche ich.	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. habil. Olaf Eickmeier

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: [1] Cromwell et al., 2024 (Eur Respir J 64(5):2401146): zeigten signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion, Reduktion von Exazerbationen sowie Vorteile im Ernährungsstatus bei non-F508del-Patienten [2] Burgel et al., 2024 (Lancet Respir Med, Französisches CUP): bestätigten diese Ergebnisse in einem großen Real-World-Kollektiv, auch für Kinder und Jugendliche. Evidenzlage: - Ivacaftor ist Standardtherapie, jedoch zeigt ETI deutliche Zusatzvorteile über Ivacaftor hinaus (ppFEV1, Exazerbationen, Ernährungsstatus, Lebensqualität). - [1] Cromwell (2024) und [2] Burgel (2024) weisen auf klare Vorteile der Tripeltherapie hin. Versorgungspraxis: - Unter Ivacaftor blieb die Stabilität begrenzt, während ETI zu deutlichen klinischen Verbesserungen führte.	Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer keine Studienergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Bei der primär vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studie VX21-445-124 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur Basistherapie. Es erfolgte kein Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor. Insgesamt sind die vorgelegten Daten daher nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die eine Gating-Mutation und die keine F508del-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Stellungnehmer: Dr. med. habil. Olaf Eickmeier

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Internationale Daten [1, 2] sowie Erfahrungen aus unserem CF-Zentrum bestätigen den klaren Zusatznutzen.	
	Anmerkung: Aus Patientensicht wäre eine Nicht-Anerkennung des Zusatznutzens für diese Patientengruppe ein gravierender Rückschritt und stünde nicht im Einklang mit der internationalen Datenlage und unserer Erfahrung als ECFS-CTN Studienzentrum. Vorgeschlagene Änderung: Internationale Daten sowie Erfahrungen aus den deutschen CF Zentren bestätigen den klaren Zusatznutzen.	Wird zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

[1] Cromwell EA et al. Impact of the expanded label for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with no F508del variant in the USA. Eur Respir J. 2024 Nov 14;64(5):2401146.

[2] Burgel PR et al. The expanded French compassionate programme for elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use in people with cystic fibrosis without a F508del CFTR variant: a real-world study Lancet Respir Med. 2024 Nov;12(11):888-900.

5.7 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V

Datum	22.08.2025
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 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)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. August 2025 eine Nutzenbewertung zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio) von Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH veröffentlicht. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wird unter anderem angewendet bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 2 Jahren, die mindestens 1 Nicht-Klasse-I-Mutation, inklusive mindestens 1 Gating-Mutation und exklusive einer F508del-Mutation, im CFTR-Gen aufweisen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Ivacaftor fest. Das IQWiG stuft die vorgelegten Daten als nicht geeignet ein und sieht somit den Zusatznutzen als nicht belegt. Der vom Hersteller vorgenommenen Übertragung der Daten (Evidenztransfer) für die Kinder zwischen 2 bis 5 Jahren wird nicht gefolgt.	Wird zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar 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	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur 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	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme von PD Dr. S. Sutharsan

Datum	<< 20.08.2025 >>
Stellungnahme zu	<< Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bzw. Ivacaftor – D-1195 >>
Stellungnahme von	<< PD Dr. S. Sutharsan- Ruhrlandklinik Essen- Sprecher AG CF DGP/Stellvertreter >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. S. Sutharsan

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Tripel-Kombination ist ein Game-Change für alle Patienten mit Mukoviszidose, egal ob F508del-Mutation oder Non-F vorliegt.	Wird zur Kenntnis genommen.
Die Nebenwirkungen sind gut beherrschbar, insbesondere die häufig als „Rash“ beschriebenen Hautreaktionen. Insgesamt können nahezu alle Patientinnen und Patienten auf die Therapie eingestellt werden, da kutane Nebenwirkungen in der Regel gut kontrollierbar sind. Die Behandlung senkt die Exazerbationsrate und verbessert Lungenfunktion, Schweißchloridkonzentration sowie BMI. Die Zahl der Lungentransplantationen ist deutlich zurückgegangen, während die Zahl der Schwangerschaften stark angestiegen ist. Insgesamt hat sich das Leben von Menschen mit Mukoviszidose (CF) spürbar positiv verändert.	Wird zur Kenntnis genommen.
Diese Verbesserungen lassen sich nach unserer klinischen Erfahrung gut auf Kinder im Alter von 2–5 sowie 6–17 Jahren übertragen. Gerade in diesen Altersgruppen könnte die Entwicklung von Bronchiektasen verhindert bzw. deutlich verzögert werden. Damit würden die lungenbezogene Mortalität und das Risiko assoziierter Komplikationen langfristig gesenkt.	Wird zur Kenntnis genommen.
ETI (Korrektur + Co-Potenzierung) adressiert zusätzliche Defekte über Ivacaftor hinaus.	Wird zur Kenntnis genommen.
Evidenztransfer: Überlegenheit von ETI vs. Ivacaftor in F508del-/Gating-Populationen spricht für inkrementellen Nutzen auch bei Gating ohne F508del.	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: PD Dr. S. Sutharsan

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Französische Compassionate-Use-Kohorte (Burgel): zeigt klinisch relevante Verbesserungen (ppFEV1-Anstieg, Schweißchlorid-Abfall) und hohe Fortführungsraten selbst bei zuvor mit Ivacaftor Behandelten → Hinweis auf Zusatznutzen gegenüber Ivacaftor.	Wird zur Kenntnis genommen.
Die im Bericht dargestellte Aussage, es seien trotz entsprechender Prozesse keine externen Sachverständigen mit geeigneter fachlich-klinischer und wissenschaftlicher Expertise sowie ohne gravierende Interessenkonflikte verfügbar gewesen und auch Anfragen bei Fachgesellschaften seien erfolglos geblieben, kann ich nicht bestätigen. Als Sprecher der Arbeitsgruppe Cystische Fibrose (AG CF) wurde ich zu keinem Zeitpunkt kontaktiert. Auch mir bekannte Expert:innen an deutschen CF-Zentren berichten von keiner Anfrage.	Wird zur Kenntnis genommen.
Die hier bewertete Subpopulation umfasst in Deutschland sehr wenige Patienten. Für die zentrale Fragestellung liegen keine randomisierten Direktvergleiche in der relevanten Non-F-Subgruppe (insb. vs. Ivacaftor bei Gating-Mutationen) vor. Diese Evidenzlücke resultiert primär aus ethischen und praktischen Restriktionen (Seltenheit, Heterogenität, etablierte Standardtherapie) und nicht aus fehlender klinischer Relevanz. Für eine faire Nutzenbewertung sollten daher – konsistent mit orphan-typischen Vorgehensweisen – alle verfügbaren Evidenzquellen berücksichtigt werden: Evidenztransfer aus nahe verwandten Populationen, Real-World-Daten/Compassionate-Use-Programme, Biomarker (z. B. Schweißchlorid) sowie pathophysiologische Plausibilität. Wo RCTs nicht realisierbar sind, empfehlen wir	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: PD Dr. S. Sutharsan

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
anwendungsbegleitende Datenerhebung mit mutations- und altersstratifizierten, patientenrelevanten Endpunkten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. S. Sutharsan

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Klinische Erfahrung und Evidenzlage (6–17 Jahre, non-F508del) Aus der klinischen Versorgung können wir berichten, dass auch Patientinnen und Patienten im Alter von 6–17 Jahren unter der Tripletherapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) deutliche Verbesserungen erfahren. Zwar ist die Anzahl der Behandelten in diesem Altersbereich aufgrund der Seltenheit gering, dennoch zeigen die Studien VX21-445-124 sowie die einarmige Verlängerung VX21-445-125 konsistente Signale über mehrere patientenrelevante Endpunkte: Verbesserung der Lungenfunktion (ppFEV1), Anstieg von BMI bzw. Gewicht, Abnahme der Exazerbationsrate sowie Senkung der Schweißchloridkonzentration als Surrogat der CFTR-Aktivität. Auch wenn diese auch keine Gating-Mutation eingeschlossen haben. Rolle der französischen Daten Die Ergebnisse des französischen Compassionate-Use-Programms (Burgel 2024) haben maßgeblich dazu beigetragen, dass non-F508del-Patientinnen und -Patienten in die nun erfolgte Zulassungserweiterung einbezogen wurden. In der	Wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: PD Dr. S. Sutharsan

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Versorgungspraxis beobachten wir unter ETI einen rückläufigen Bedarf an Sauerstoff- und NIV-Therapie sowie seltener werdende Indikationen zur Lungentransplantation. Während in Deutschland zahlreiche Einzelfallanträge zunächst erfolglos blieben, ermöglichte das französische Programm frühzeitig den Zugang und hat so vielen Betroffenen ihre Krankheitslast spürbar reduziert und wahrscheinlich Morbidität (und potenziell Mortalität) verhindert. Vorgeschlagene Änderung: 6 bis 17 Jahre: Erhebliches Zusatznutzen 2 bis 5 Jahre: Zusatznutzen ist übertragbar wie 6-17 Jahren Literaturstelle 6 und 7	
	Anmerkung: Nebenwirkungen sind gut beherrschbar, insbesondere Hautreaktionen und anderen auch schwere Hautreaktion. Einordnung des Endpunkts „Schaden“ Der berichtete Anhaltspunkt für einen höheren Schaden unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber BSC ist deutlich zu relativieren. Die beobachteten kutanen Reaktionen (v. a. Exanthem/Pruritus) waren überwiegend mild bis moderat, vorübergehend und gut	Siehe zusammenfassende Dokumentation zu D-1194.

Stellungnehmer: PD Dr. S. Sutharsan

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beherrschbar (z. B. durch vorübergehende Dosisunterbrechung, Antihistaminika, topische Therapie). Es bestehen keine Hinweise auf persistente Hautschädigungen. Gleichzeitig liegen keine konsistenten Signale für schwerwiegende arzneimittelbedingte Komplikationen oder eine erhöhte Mortalität unter ETI vor. In der Nutzen-Schaden-Abwägung überwiegen die klinisch relevanten Vorteile (u. a. weniger Exazerbationen, bessere Lungenfunktion und Lebensqualität) deutlich. Es wäre ethisch nicht vertretbar, aufgrund kontrollierbarer Hautreaktionen eine höhere pulmonale Morbidität bis hin zur Mortalität in Kauf zu nehmen. Erforderlich sind klare Management-Algorithmen (Aufklärung, Monitoring, symptomatische Therapie, ggf. Dosismodifikation) – nicht der Verzicht auf eine nachweislich wirksame Behandlung. Vorgeschlagene Änderung: Es entsteht kein erheblicher Schaden. Siehe unteren anderen auch schwere Hautreaktion, Literaturstelle: Uygun DFK, Kaya MA, Bankoglu B, Basaran AE, Bingol A. Successful Desensitization With ELX/TEZ/IVA. J Pediatr Pharmacol Ther. 2024 Oct;29(5):539-543. doi: 10.5863/1551-6776-29.5.539. Epub 2024 Oct 14. PMID: 39411414; PMCID: PMC11472403.	

Stellungnehmer: PD Dr. S. Sutharsan

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	D-1195 Anhebung auf „Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ (mindestens); bei Erwachsenen ist „beträchtlich“ gut begründbar – unter Einbezug der Burgel-Daten und der mechanistischen Plausibilität.	Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer keine Studienergebnisse zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Bei der primär vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studie VX21-445-124 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur Basistherapie. Es erfolgte kein Vergleich gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßige Vergleichstherapie Ivacaftor. Insgesamt sind die vorgelegten Daten daher nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die mindestens eine Nicht-Klasse-I-Mutation, die eine Gating-Mutation und die keine F508del-Mutation ist, im CFTR-Gen aufweisen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F, Marigowda G, McKee CM, Moskowitz SM, Nair N, Savage J, Simard C, Tian S, Waltz D, Xuan F, Rowe SM, Jain R; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single *Phe508del* Allele. *N Engl J Med*. 2019 Nov 7;381(19):1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31697873; PMCID: PMC7282384.
B.
2. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, Mall MA, Welter JJ, Ramsey BW, McKee CM, Marigowda G, Moskowitz SM, Waltz D, Sosnay PR, Simard C, Ahluwalia N, Xuan F, Zhang Y, Taylor-Cousar JL, McCoy KS; VX17-445-103 Trial Group. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the *F508del* mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1940-1948. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8. Epub 2019 Oct 31. Erratum in: *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1694. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31021-7. PMID: 31679946; PMCID: PMC7571408.
C.
D.
3. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, McBennett KA, McKone EF, Ramsey BW, Sutharsan S, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Ahluwalia N, Jun LS, Moskowitz SM, Prieto-Centurion V, Tian S, Waltz D, Xuan F, Zhang Y, Rowe SM, Polineni D; VX18-445-104 Study Group. Triple Therapy for Cystic Fibrosis *Phe508del*-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):815-825. doi: 10.1056/NEJMoa2100665. PMID: 34437784; PMCID: PMC8982185.
4. Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, Duckers J, MacGregor G, Tullis E, Van Braeckel E, Wainwright CE, Watson D, Ahluwalia N, Bruinsma BG, Harris C, Lam AP, Lou Y, Moskowitz SM, Tian S, Yuan J, Waltz D, Mall MA; VX18-445-109 study group. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for *F508del*-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Mar;10(3):267-277. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00454-9. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34942085.
E.
5. Sutharsan S, Dillenhoefer S, Welsner M, Stehling F, Brinkmann F, Burkhart M, Ellemunter H, Dittrich AM, Smaczny C, Eickmeier O, Kappler M, Schwarz C, Sieber S, Naehrig S, Naehrlich L; German CF Registry of the Mukoviszidose e.V. and participating CF sites. Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on lung function, nutritional status, pulmonary exacerbation frequency and sweat chloride in people with cystic fibrosis: real-world evidence from the German CF Registry. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 Jul 28;32:100690. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100690. PMID: 37554663; PMCID: PMC10405057.
F.

6. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Girodon E, Kanaan R, Le Bihan J, Remus N, Ravoninjatovo B, Grenet D, Porzio M, Houdouin V, Le Clainche-Viala L, Durieu I, Nove-Josserand R, Languépin J, Coltey B, Guillaumot A, Audousset C, Chiron R, Weiss L, Fajac I, Da Silva J, Martin C; French CF Reference Network study group. Gathering real-world compassionate data to expand eligibility for elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with N1303K or other rare *CFTR* variants: a viewpoint. *Eur Respir J*. 2024 Jan 25;63(1):2301959. doi: 10.1183/13993003.01959-2023. PMID: 38242629.
G.
7. Burgel PR, Sermet-Gaudelus I, Durieu I, Kanaan R, Macey J, Grenet D, Porzio M, Coolen-Allou N, Chiron R, Marguet C, Douvry B, Dufeu N, Danner-Boucher I, Foucaud P, Lemonnier L, Girodon E, Da Silva J, Martin C; French CF Reference Network study group; Andrejak C, Priou P, Richaud-Thiriez B, Macey J, Montcouquiol S, Douvry B, Remus N, Fanton A, Coolen-Allou N, Gachelin E, Vuillard C, Audousset C, Duthoit L, Bellet-Fraysse E, Languépin J, Durieu I, Nove-Josserand R, Ohlmann C, Raynaud Q, Dufeu N, Chiron R, Billon Y, Danner-Boucher I, Tissot A, Leroy S, Aubourg F, Burnet E, Burgel PR, Carlier N, Da Silva J, Fajac I, Girodon E, Kanaan R, Honoré I, Martin C, Le Bourgeois M, Sermet-Gaudelus I, Le Clainche-Viala L, Corvol H, Dehillotte C, Foucaud P, Lemonnier L, Brinchault G, Ravoninjatovo B, Le Bihan J, Ramel S, Marguet C, Porzio M, Weiss L, Grenet D, de Miranda S, Cosson L, Mankikian J, Pouradier D. The French compassionate programme of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del *CFTR* variant. *Eur Respir J*. 2023 May 5;61(5):2202437. doi: 10.1183/13993003.02437-2022. PMID: 36796836.
H.
8. Uygun DFK, Kaya MA, Bankoglu B, Basaran AE, Bingol A. Successful Desensitization With ELX/TEZ/IVA. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2024 Oct;29(5):539-543. doi: 10.5863/1551-6776-29.5.539. Epub 2024 Oct 14. PMID: 39411414; PMCID: PMC11472403.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. September 2025
von 10:51 Uhr bis 11:26 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH:**

Frau Dr. Kräss

Frau Dr. Schmitt

Herr Dr. Bönisch

Herr Dr. Stemmer

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V (DGP):**

Herr PD Dr. Sutharsan

Herr Prof. Dr. Schwarz

Angemeldeter Teilnehmender der **Universitätsmedizin Frankfurt a. M.:**

Herr Dr. Eickmeier

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

Frau Prof. Dr. Fabricius

Herr Lorenz

Angemeldete Teilnehmende der **Medizinischen Hochschule Hannover:**

Frau Prof. Dr. Dittrich

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Anton

Frau Wöhling

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:51 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Entschuldigung, wir sind sechs Minuten zu spät, aber die vorherige Anhörung hat etwas länger gedauert. Wir haben jetzt wieder ein Doppeldossier in einer Anhörung. Das sind D-1194 und D-1195, jeweils Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose, Nicht-Klasse-I-Mutation, keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation bzw. eine Gating-Mutation und keine F508del-Mutation.

Basis der heutigen Anhörung ist neben den Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Juli 2025. Wir haben als Stellungnehmer zum einen den pharmazeutischen Unternehmer Vertex Pharmaceuticals, die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Herrn Lorenz und Frau Professor Dr. Fabricius, als weitere klinische Sachverständige Herr Dr. Eickmeier von der Uniklinik Frankfurt, Herr PD Dr. Sutharsan von der Uniklinik Essen und Frau Professor Dr. Dittrich von der Medizinischen Hochschule Hannover, und als Verbände haben BIO Deutschland e. V., der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Vertex Pharmaceuticals Germany müssten anwesend sein Frau Dr. Kräss, Frau Dr. Schmitt, Herr Dr. Bönisch und Herr Dr. Stemmer, für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Herr PD Dr. Sutharsan – Fragezeichen – und Herr Professor Dr. Schwarz, für die Universitätsmedizin Frankfurt a. M. Herr Dr. Eickmeier, für die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie Frau Professor Dr. Fabricius und Herr Lorenz, für die Medizinische Hochschule Hannover Frau Professor Dr. Dittrich, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Anton und Frau Wöhling sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Herr Stemmer, bitte.

Herr Dr. Stemmer (Vertex Pharmaceuticals): Vielen Dank für die Gelegenheit zu einer kurzen Einführung. Ich werde das nutzen, um die Produkte und die Indikation kurz vorzustellen. Im Anschluss wird Frau Dr. Kräss mit Ihrem Einverständnis näher auf unsere Stellungnahme eingehen. Frau Dr. Kräss verantwortet bei uns im Market Access das Dossier. Unterstützt werden wir von Herrn Dr. Bönisch aus der Medizin und Frau Dr. Schmitt aus der Statistik. Mein Name ist Volker Stemmer, ich leite Market Access bei Vertex in Deutschland.

Die Dreifachkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, kurz Kaftrio, war schon diverse Male Gegenstand von Nutzenbewertungen. Es war bisher immer für die Behandlung der zystischen Fibrose mit mindestens einer F508del-Mutation zugelassen. Diese F508del-Mutationen sind die häufigsten Mutationen bei der zystischen Fibrose. Kaftrio hat die Behandlung dieser Patienten grundlegend verbessert. Wir sehen in Registerdaten, dass die Lebenserwartung vor allem durch Kaftrio um rund 20 Jahre auf heute im Schnitt 67 Jahre gestiegen ist.

Diese Neuzulassung schließt nun die Lücke zu Patienten mit den sehr seltenen Nicht-Klasse-I-Mutationen ohne F508del-Mutation. Diese Gruppe macht rund 7 Prozent aller Betroffenen aus. Für die meisten von ihnen gibt es nun erstmals eine zugelassene Therapieoption. Insgesamt können jetzt mit der neuen Zulassung Patientinnen und Patienten ab zwei Jahren,

die ein CFTR-Protein bilden, mit der Dreifachkombination behandelt werden. Wir haben damit eine sehr breite Abdeckung bei der zystischen Fibrose erreicht.

Für das neue Anwendungsgebiet für die Teilpopulation ohne Gating-Mutation erkennt auch das IQWiG einen erheblichen Zusatznutzen von Kaftrio im Wesentlichen an, für Kinder und Jugendliche zwischen sechs und 17 Jahren spricht es jedoch nur von einem nichtquantifizierbaren Zusatznutzen. Diese Herabstufung erfolgt aufgrund einer nicht schwerwiegenden Nebenwirkung. Diese Herabstufung ist aus unserer Sicht, die Frau Dr. Kräss näher erläutern wird, nicht gerechtfertigt. Aus unserer Sicht besteht auch für diese Patientengruppe im Alter zwischen sechs bis 17 Jahren ein erheblicher Zusatznutzen.

Die Patienten von zwei bis fünf Jahren sind auch im Label enthalten, sie waren aber nicht in der Studie eingeschlossen. In Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des IQWiG und des G-BA in früheren Verfahren sind für diese Patienten ein Evidenztransfer und ein nichtquantifizierbarer Zusatznutzen sachgerecht und angebracht.

Mit Ihrem Einverständnis, Herr Hecken, möchte ich Frau Kräss nun bitten, auf die spezifischen Aspekte der Stellungnahme einzugehen. – Vielen Dank.

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

Frau Dr. Kräss (Vertex Pharmaceuticals): Vielen Dank. Guten Tag, Herr Hecken! Vielen Dank, Herr Dr. Stemmer. Meine Damen und Herren! Ich werde im Folgenden gerne auf zwei Kernaspekte unserer Stellungnahme eingehen, zum einen auf den erheblichen Zusatznutzen in der Altersgruppe der Sechs- bis Siebzehnjährigen und zum anderen auf den vorliegenden Zusatznutzen für die Dreifachkombination bei den Zwei- bis Fünfjährigen.

Zum ersten Punkt: Vertex hat für die Patienten mit seltenen Mutationen eine sehr breite Evidenz vorlegen können. Nun können alle Patienten mit seltenen Mutationen, die ein CFTR-Protein produzieren, ebenso vom Therapiestandard profitieren. Viele können nun erstmals die Familiengründung sowie ihr Rentenalter planen. Zur Evidenz gehört vor allem eine randomisierte klinische Studie, eine RCT, die starke patientenrelevante Effekte in der Morbidität und der Lebensqualität zeigt. Diese Ergebnisse stellen die Grundlage für den Zusatznutzen im gesamten Anwendungsgebiet dar. Für die überwiegende Mehrheit der Patienten lässt sich ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. Für die Altersgruppe von sechs bis 17 Jahren attestiert das IQWiG dies teils ebenso.

Wieso stuft das IQWiG den Zusatznutzen nun herab? Der Vielzahl an positiven Effekten stellt es einen negativen Effekt beim unerwünschten Ereignis Ausschlag in der Kategorie nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse entgegen und stuft den Zusatznutzen herab. Die Ausschläge sind jedoch mild bis moderat und zeitlich sehr begrenzt. Die Herabstufung ist deshalb nicht gerechtfertigt; denn ein erheblicher Zusatznutzen liegt in mehreren Endpunkten zu Morbidität und Lebensqualität in langfristiger Weise vor. Außerdem ist insgesamt die gute Verträglichkeit zu berücksichtigen. Es zeigte sich kein Unterschied gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Gesamtraten für die unerwünschten Ereignisse.

Bei der Ableitung des Zusatznutzens ist außerdem unerheblich, ob die Sechs- bis Siebzehnjährigen eine weniger ausgeprägte Symptomatik als die Älteren aufweisen; denn es ist allein entscheidend, ob der Zusatznutzen innerhalb der betreffenden Altersgruppe vorliegt. Der Zusatznutzen ist daher auch für diese Altersgruppe als erheblich einzustufen.

Zum zweiten Punkt: Für die Therapie gilt: je früher, desto besser. Dann kann die Krankheitsprogression gebremst werden. Das bedeutet, die Kinder können ein weitestgehend normales Leben führen. Für die Altersgruppe von zwei bis fünf Jahren akzeptiert das IQWiG im Widerspruch zur Bewertungspraxis des G-BA keine Evidenzübertragung. Es stuft den Zusatznutzen als nicht belegt ein. Da es sich im Vergleich

mit den Älteren um die gleiche Erkrankung und einen vergleichbaren progredienten Verlauf handelt, ergibt sich ein nichtquantifizierbarer Zusatznutzen für diese Patienten.

Zusätzlich zu den vorgelegten Daten sind die klinischen Daten der Population mit der häufigsten Nicht-Klasse-I-Mutation einer F508del-Mutation relevant; denn diese Populationen sind vergleichbar, und die Dreifachkombination hat eine gleichartige Wirkungsweise. Die Ableitung eines Zusatznutzens ist daher für die Zwei- bis Fünfjährigen Patienten möglich und angezeigt; denn das Ziel sollte sein, mit der derzeit frühestmöglichen Therapie mit der Dreifachkombination ab zwei Jahren die Progression bestmöglich zu verhindern und den Gesundheitszustand langfristig stabil zu halten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Kräss und Herr Dr. Stemmer. – Meine erste Frage geht an die Kliniker und befasst sich mit der in der Diskussion stehenden Gruppe der Behandlung junger Patientinnen und Patienten. Das ist zum einen die Population, bei der das IQWiG einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen sieht, und die Gruppe, bei der ein Evidenztransfer, also bei den Kleinsten, nicht als möglich angesehen wird. Mich interessiert, wie Sie den Stellenwert der Dreifachkombi bei der Behandlung dieser jungen Patientinnen und Patienten einschätzen und wie Sie die Saldierung wie Nebenwirkungen versus die therapeutischen Effekte betrachten. Das ist, glaube ich, der entscheidende Punkt, über den wir uns heute unterhalten müssen. Wer möchte uns von den Klinikern dazu etwas sagen? – Herr Lorenz, bitte.

Herr Lorenz (GPP): Wir sind in dem glücklichen Zustand, dass wir diese Dreifachkombination bei den Kindern zwischen zwei bis fünf Jahren mit der 508-Mutation bereits einsetzen und daher in den letzten Monaten und Jahren schon erhebliche klinische Erfahrungen sammeln konnten. Wir sehen jetzt das klinische Ansprechen und auch in den Funktionsparametern, die uns in der Altersgruppe zur Verfügung stehen, mithilfe des Schweißtestes und in den wiederholten klinischen Verlaufskontrollen, die in den zentrumsbasierten klinischen Betreuungen in Deutschland an den CF-Zentren stattfinden, ein sehr gutes klinisches Ansprechen.

Wir betreuen häufig auch Familien, die mehr als ein CF-Kind betreuen und die vielleicht auch in der Historie Kinder haben, die nicht so einen frühen Zugang zu dieser Therapie hatten. Für die sind das erhebliche Ansprechen und das klinische Verhalten des Kindes, die Infektanfälligkeit, die Exazerbation, die wir sehen, die reduzierten Krankenhausaufenthalte. Aus Sicht des Klinikers können wir nur unterstützen, dass die Therapie für diese Altersgruppe zugänglich gemacht wird und zugänglich bleibt. Dorit, möchtest du etwas hinzufügen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Fabricius, bitte.

Frau Prof. Dr. Fabricius (GPP): Ich nehme an, ich war gemeint. – Ich möchte noch einmal den Finger in die Wunde legen, was schon in anderen Worten anklang. Wir reden über Patienten, die 7 bis 10 Prozent der Menschen mit CF betreffen. Das ist das eine. Nur einzelne davon sind zwei bis fünf Jahre alt. Somit muss man unseres Erachtens das klinische Ansprechen aus den Daten der oberen Altersgruppen transferieren bzw. extrapolieren, da Menschen mit CF in jedem Alter die gleiche pathophysiologischen Mechanismen aufweisen.

Man muss klar sagen, dass es nur wenig sinnvolle Endpunkte bei der jungen Altersgruppe von zwei bis fünf Jahren gibt; denn wir wollen vor allem präventiv arbeiten und haben deshalb nicht so viele Endpunkte wie bei älteren Erwachsenen mit fortgeschrittener Erkrankung.

Wie Herr Lorenz gesagt hat, können wir uns die Schweißtestentwicklung als objektiven Parameter für die meisten dieser Mutationen ansehen. Wir können uns das Körpergewicht anschauen, die gebesserte körperliche Belastbarkeit und wenn in einem Zentrum verfügbar, vielleicht noch den LCI. Wir können aber nicht Lungenfunktionsverbesserungen bei diesen jungen Kindern sehen, das ist klar, sodass wir hier ganz klar den Schwerpunkt auf die

Prävention setzen müssen. Man muss sich vor Augen führen, dass wir über einen längeren Zeitraum sehr früh den Verlauf dieser Erkrankung bessern bzw. die Schäden stoppen können.

Außerdem muss man sagen, das vermisste ich immer ein wenig bei dieser Bewertung des IQWiG, dass wir gute Ergebnisse in den Fünffjahresdaten von mindestens sechsjährigen Menschen mit CF im deutschen Mukoviszidose-Register haben, die man jederzeit abfragen kann, auch die europäischen Registerdaten, sodass man, denke ich, vorausschauend für die Zwei- bis Fünffjährigen, für die diese Zulassungserweiterung erst dieses Jahr im Frühjahr kam, das darf man auch nicht vergessen, diese positiven Effekte für die Zukunft annehmen, aber natürlich jetzt noch nicht messen kann. Das müssen die nächsten Jahre zeigen, und dafür haben wir gute Register.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Fabricius. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Eickmeier und Frau Professor Dittrich. Herr Eickmeier, bitte.

Herr Dr. Eickmeier (Universitätsmedizin Frankfurt a.M.): Ich bin Kinderpneumologe und Kinderarzt und habe diese Altersklasse von zwei bis fünf Jahren besonders vor Augen. Bevor Kafrio/Kalydeco für diese Altersklasse bei diesen Non-Gating, Non-Delta-F508-Mutationen zugelassen war, habe ich eine Reihe von Off-Label-Anträgen gestellt. Die Krankenkassen, besonders die AOK, hat die immer recht schnell genehmigt, weil sie die Notwendigkeit gesehen hat, etwas zu tun; denn diese Kinder waren sehr häufig mit pulmonalen Exazerbationen auf Station.

Man muss sagen, alle Kinder, die auf diesen Modulatoren waren, bei denen diese Off-Label-Anträge durchgegangen sind, habe ich nicht mehr auf Station gesehen. Das alleine war für mich schon bedeutsam. Da schaue ich nicht unbedingt auf den Schweißtest. Bei einigen Mutationen, wie zum Beispiel N1303K, tut sich nicht wirklich etwas an der Schweißdrüse. Aber die Eltern interessieren sich weniger für die Schweißdrüse als letztendlich dafür, wie es den Kindern geht und ob die häufig auf Station liegen müssen. Wir haben gesehen, dass die sich klinisch verbessert hatten, auch wenn ich Lungenfunktionen in dem Alter nicht immer gut messen kann. Wir haben als Kliniker unsere Outcome-Parameter, um zu sagen, ja, das hat auf jeden Fall etwas gebracht, bis wir im Schulkindalter die Diagnostik komplettieren können. Ich denke, sich auf einzelne Biomarker wie Schweißtest, LCI oder MRT zu fokussieren, ist vielleicht in Studien zielführend, die es in dieser Altersklasse zugegebenermaßen nur limitiert gibt.

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

Frau Prof. Dr. Dittrich (Medizinische Hochschule Hannover): Im Dossier ist ausführlich auf die Balance zwischen Wirkung und Nebenwirkung in dieser Altersgruppe eingegangen worden, was durchaus eine Berechtigung hat, weil das eine Altersgruppe ist, die aufgrund des Entwicklungsstandes eine erhöhte Vulnerabilität aufweist. Aber wir haben Daten bezüglich der Sicherheit. Eine Vielzahl meiner Kollegen hat in den letzten Jahren dazu beigetragen, dass wir im deutschen Mukoviszidose-Register bei den Patienten, die wenigstens eine F508del-Mutation haben, entsprechende Sicherheitsdaten hinterlegt haben. Wir haben dieses Register extra mit den Werten für die Leberschädigung unterfüttert. Das wird dort seit Jahren regelmäßig eingegeben. Es gibt außerdem auch für die F508del-Tragenden entsprechende klinische Sicherheitsstudien in dieser Altersgruppe. Es ist nicht nachvollziehbar, warum diejenigen, die keine F508del-Mutation haben, plötzlich ein komplett anderes Nebenwirkungsspektrum aufweisen sollten.

Wir wissen aus all diesen Daten, dass diese Medikamente gut verträglich sind und im jüngeren Lebensalter tatsächlich sogar eher besser verträglich sind, weil eine der Hauptnebenwirkungen, die Leberschädigung, bei diesen Patienten glücklicherweise auf eine noch recht ungeschädigte Leber trifft, was bei den erwachsenen Patienten oft nicht mehr

der Fall ist. Insofern ist das Wirkungsprofil in dieser Altersklasse im Hinblick auf eine Balance zwischen Wirkung und Nebenwirkung sicher eher günstiger als bei den älteren Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Dittrich. – Jetzt habe ich Herrn Telchow von der KBV, bitte schön.

Herr Telchow: Mich interessiert von den Klinikern, wie schwer diese Patienten überhaupt betroffen sind. Stellen die sich im Vergleich zu den Patienten mit F508del- oder Gating-Mutation in der Klinik anders dar? Oder sind die nicht in einen Topf zu werfen? Es ist eine Vielzahl von Mutationen, die hier vorliegen kann, die hier umfasst ist. Wie präsentieren die sich in der Praxis?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Dittrich, bitte.

Frau Prof. Dr. Dittrich (Medizinische Hochschule Hannover): Die kann man tatsächlich nicht gut in einen Topf werfen. Es gibt über 2.000 Mutationen im CFTR, die bekannt sind. Das sind zum Teil sogar sogenannte familiäre Mutationen. Das heißt, die kommen nur in einer Familie vor. Es ist sehr schwierig, über diese ohnehin Minderheit der Mukoviszidose-Patienten eine allgemeingültige Aussage zu treffen. Es gibt Mutationen, die in die gleiche Klasse gehören wie Delta-F. Es gibt Gating-Mutationen. Es gibt eine Vielzahl von Mutationen, die, weil sie so selten sind, nicht charakterisiert sind, sodass wir im Einzelfall zum Teil auch nicht vorhersagen können, ob es eine Mutation ist, die zu einem besonders schweren Verlauf führen wird, weil Sie eventuell noch nie einen solchen Patienten woanders gesehen haben. Wir sprechen insgesamt über eine seltene Erkrankung. Wir sprechen jetzt über die seltenen Mutationen bei einer ohnehin seltenen Erkrankung.

Hinzu kommt außerdem, dass die Mutation alleine nicht den Schweregrad der Erkrankung ausmacht. Gerade die Lungenerkrankung wird durch eine Vielzahl modifizierender Gene bestimmt. Beim individuellen Patienten wissen wir nicht, welche modifizierenden Gene hier am Werk sind. Das sehen wir zum Teil bei Geschwisterkindern, wo der Schweregrad bei Patienten, die beide Delta-F-homozygot sind, sehr unterschiedlich sein kann. Das sind dann modifizierende Gene, zum Teil im späteren Alter, wenn das Kind nicht mehr in der Familie ist, durchaus auch Umwelteinflüsse. Aber das individuell vorauszusagen, erlaubt uns bisher noch keine Genetik und auch kein anderes Messinstrument.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Fabricius hat sich auch gemeldet.

Frau Prof. Dr. Fabricius (GPP): Ich möchte kurz hinzufügen, dass wir genau deshalb ein Register führen, das möglichst gut geführt werden muss, dass wir genau deshalb möglichst standardisiert – und das ist so – einmal im Quartal bestimmte Untersuchungen durchführen, damit die Vergleichbarkeit im Verlauf entsteht und wir uns auch bei den seltenen Mutationen analog zu den häufigeren doch bestimmte Parameter anschauen. Dafür sollte sich jede Ambulanz verpflichten und ist auch verpflichtet. Genau deshalb haben wir Registerdaten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Fabricius. – Herr Telchow, Frage beantwortet, Nachfrage?

Herr Telchow: Ich habe noch eine ergänzende Frage, wenn ich darf. Wie würden Sie die Kinder behandeln? Wenn Sie jemanden vor sich haben, der weniger symptomatisch ist, oder auch jemanden, der schon Symptome zeigt, gerade in den frühen Jahren, wann würden Sie mit einer Behandlung mit diesem Kaftrio beginnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Lorenz und Frau Fabricius haben die Hand oben. Beginnen wir mit Herrn Lorenz. Bitte.

Herr Lorenz (GPP): Die Frage ist gut, die zielt darauf ab. Die Kollegin hat gesagt, wir wollen möglichst präventiv und frühzeitig anfangen, weil wir aus den internationalen Studien

wissen, dass wir selbst bei asymptomatischen Kindern schon Lungenveränderungen und Darmveränderungen nachweisen können, auch wenn wir das klinisch nicht in unserer Untersuchung oder die Eltern das nicht erfassen.

Wir haben eine progrediente Erkrankung, und die Symptomatik alleine hilft uns relativ wenig. Das geht wieder darauf zurück, wir haben die Pathophysiologie, wir haben die CFTR-Mutation und die Erkrankung schreitet fort, dass das individuell am Modifier-Gen festhängen kann.

Darum ist unser Ziel als Kliniker und CF-Behandler zu versuchen, so früh wie möglich kausal zu therapieren und das nicht im Einzelfall an der Symptomatik festzumachen, weil diese Patienten, wir wissen das, im Verlauf, wenn die Klinik kommt, dann haben wir schon schwere Veränderungen. Das ist wieder in Analogie zur Lungenfunktion. Wir wollen nicht sehen, dass die Lungenfunktion schlecht wird, sondern wir wollen schon vorher behandeln, bevor wir einen bleibenden, nicht mehr reversiblen Schaden haben, darum diese Kinder so früh wie möglich einzuschließen und dieser kausalen, effektiven Behandlung zuzuführen. Symptomatik ist für uns als Kinderärzte ein schwieriges Pflaster. Wenn Sie jemanden haben, der sein erstes Kind hat, der weiß nicht, was gesund, was krank ist. Für den ist es immer das erste Kind, das sieht er an. Das ist eine Black Box für den. Nur, wie gut wir fragen, können wir vielleicht en détail etwas herausfinden. Aber es ist schwierig, die Symptomatik als Gratmesser zu nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lorenz. – Jetzt habe ich Frau Professor Fabricius und Herrn Dr. Eickmeier. Frau Fabricius, bitte.

Frau Prof. Dr. Fabricius (GPP): Gerne kann Herr Eickmeier etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eickmeier, bitte.

Herr Dr. Eickmeier (Universitätsmedizin Frankfurt a.M.): Das ist eine Beobachtung aus meiner klinischen Praxis. Wenn wir vier bis sechs Rachenabstriche im Jahr machen – Bei den Kindern machen wir das vornehmlich, um Problemkeime früh zu detektieren, weil diese Infektionen Lungenschädigungen machen. Wenn wir diese Präparate Kaftrio/Kalydeco früh einsetzen, sind von den vier bis sechs Rachenabstrichen nicht alle mit Staphylokokken oder anderen Problemkeimen besiedelt, sondern ich habe durchaus einige Rachenabstriche darunter, bei denen der Mikrobiologe schreibt: Normalflora. Das heißt, schon sehr früh haben wir durchaus auch Outcome-Parameter im Rahmen dieser mikrobiologischen Analysen, mit denen wir zeigen, diese Reinigungsstörung in der Lunge wird zum Großteil behoben. Das ist durchaus in der Altersklasse zwei Jahre und jünger sogar ein Outcome-Parameter, der trifft. Wir haben die Vorbefunde. Wir können das vergleichen, was sich im ersten Lebensjahr abgespielt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eickmeier. – Herr Telchow, Frage beantwortet oder Nachfrage? – Okay. Danke schön. Gibt es weitere Fragen? – Frau Junge vom IQWiG, bitte.

Frau Junge: Ich wollte, weil das im Eingangsstatement des Herstellers sehr und in den Stellungnahmen prominent genannt wurde, noch etwas dazu sagen, warum wir nichtquantifizierbaren Zusatznutzen bei den Sechs- bis Siebzehnjährigen abgeleitet haben. Das lag nicht daran, dass wir einen Nachteil beim UE Ausschlag hatten. Den hatten wir auch bei den Erwachsenen, also bei den ab Achtzehnjährigen. Da haben wir einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet.

Vielleicht vorab: Wir haben getrennt nach dem Alter abgeleitet – aufgrund des progredierenden Krankheitsverlaufs und weil man deshalb allgemein davon ausgehen kann, dass sich jüngere Patientinnen und Patienten, in diesem Fall die unter 18 Jahren, in einem weniger fortgeschrittenen Stadium befinden als Ältere. Es ist auch nicht das erste Mal, dass wir so vorgehen.

Es ist korrekt, dass wir in der Altersklasse der Erwachsenen und bei den Sechs- bis Siebzehnjährigen einen erheblichen Zusatznutzen bei den schweren pulmonalen Exazerbationen neben weiteren positiven Effekten gesehen haben. Allerdings hatten wir zwei sehr prominente Effektmodifikationen durch das Merkmal Alter bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Effekte, die bei den jüngeren Patientinnen und Patienten nicht gesehen wurden, haben wir in der Gesamtschau bei der Ableitung des Zusatznutzens eingepreist bzw. mussten wir berücksichtigen. Aus diesem Grund, weil wir nicht wissen, ob die jüngeren Patienten in gleichem Ausmaß profitieren wie die Erwachsenen, sind wir auf einen nichtquantifizierbaren Zusatznutzen gegangen, der im Übrigen auch einen erheblichen Zusatznutzen umfasst.

Vielleicht das dazu und dann noch zu den Zwei- bis Fünfjährigen, für die wir keinen Zusatznutzen ableiten konnten: Das Mukoviszidose-Register wurde schon mehrfach genannt. Wir haben in der Dossierbewertung beschrieben, dass wir nachvollziehen können, dass ein Nutznachweis bei jüngeren Altersgruppen, die im Vergleich mit Älteren weniger Symptomatik haben, erschwert ist. Wir sehen aber, dass man dem mit Registern unter der Intervention und nicht randomisierten Vergleichen mit dem natürlichen Verlauf begegnen kann. Das vielleicht nur dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Erläuterung, Frau Junge. – Ich habe eine Wortmeldung von Frau Bernd, themenbezogene Patientenvertretung.

Frau Bernd: Ich habe eine Frage zu den Patienten mit Gating-Mutationen. Bei denen ist die Vergleichstherapie das Ivacaftor. Mich interessiert von den Klinikern, ob sie sagen würden, dass der Benefit, den die Patienten haben, aus der klinischen Erfahrung vergleichbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bernd. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Professor Dittrich, bitte.

Frau Prof. Dr. Dittrich (Medizinische Hochschule Hannover): Auch da sind die Zahlen zu klein. Aber wir haben bei einigen Patienten, insbesondere in der Anfangsphase, weil da der Zusatznutzen nicht so war, dass ich mir nicht vorstellen konnte, dass es nicht auch Krankenkassen, und ich finde das vollkommen gerechtfertigt, geben würde, die nachfragen würden, ob wir neben dem Schweißtest, weil das in Hannover bei uns etabliert ist, zusätzliche funktionelle Untersuchungen gemacht. Das haben wir bei den ersten fünf Patienten gemacht. Das sind sehr aufwendige Untersuchungen, die wir vor Beginn der Umstellung von Iva-Mono auf Triple-Therapie und nach drei Monaten zusätzlich gemacht haben. Das haben wir für Delta-F-homozygote und -heterozygote Patienten auch publiziert. Nachdem wir bei den fünf Patienten mit Gating-Mutation eine deutlich höhere Verbesserung der Funktion gesehen haben, haben wir das wieder eingestellt. Das ist keine Zahl, die belastbar ist, das ist mir bewusst. Aber wir wissen umgekehrt aus großen Kohortenstudien aus Frankreich zum Beispiel, dass es eine Vielzahl von anderen Mutationen gibt, die auch auf eine Triple-Therapie ansprechen. Insofern glaube ich, zusammengekommen kann man sagen, dass die Wahrscheinlichkeit gegeben ist, dass es ein besseres Ansprechen auf die Triple-Therapie auch bei den Gating-Mutationen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bernd, beantwortet das Ihre Frage? Die war im Rahmen des Möglichen klar. – Okay, Danke schön. – Jetzt fühlt sich Frau Kräss bemüht, zum IQWiG-Kommentar einen Kommentar abzugeben. Bitte schön, Frau Kräss.

Frau Dr. Kräss (Vertex Pharmaceuticals): Zu dem Punkt, dass die Sechs- bis Siebzehnjährigen eine andere Progredienz aufweisen, möchte ich hinzufügen, dass wir im Dossier auch die Effektmodifikationen betrachtet haben und zu dem Schluss kommen, dass die alle nicht fazitrelevant sind. Es ist so, dass die Effekte nach Alter alle gleichgerichtet und daher auch als nicht fazitrelevant einzuschätzen sind. Wenn wir die Baseline-Werte betrachten, dann liegen nach Alter Unterschiede vor und deshalb ergibt sich daraus diese Nichtsignifikanz bei den Jüngeren. Das trifft sowohl bei der Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung als auch

körperliches Wohlbefinden zu. Die RCT zeigt aber für alle Patienten, auch für die Sechs- bis Siebzehnjährigen starke patientenrelevante Effekte in der Morbidität und der Lebensqualität und stellt deshalb die Grundlage für den Zusatznutzen dar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kräss. – Ich schaue in die Runde. Ich habe keine Fragen mehr. Dann gebe ich Ihnen, Herr Stemmer, die Möglichkeit, ein Fazit zu ziehen.

Herr Dr. Stemmer (Vertex Pharmaceuticals): Herzlichen Dank für die Diskussion und vor allem die sehr wertvollen Erkenntnisse aus der Praxis. Ich denke, es hat gezeigt, dass diese seltenen Mutationen, von denen wir heute sprechen, eine sehr besondere Gruppe von Patienten ist, bei denen der Therapiebedarf vielfältig ist. Ich denke, dass der Stellenwert von Kafrio für diese Patienten sehr deutlich wurde und auch, dass man sehr frühzeitig behandeln muss.

Kurz zum Thema Abwägung Nebenwirkungen gegen Wirkung, auch wenn das nicht mehr so im Fokus steht: Wir haben eine Studie gegen Placebo-Vergleich vorgelegt. Wir sehen für die Gruppen von Nebenwirkungen, also die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, schweren Ereignisse und die Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das ist aus meiner Sicht für einen Vergleich mit Placebo ein sehr beeindruckendes Ergebnis zur Wirksamkeit. Das an dieser Stelle noch als Ergänzung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an die klinischen Experten dafür, dass Sie uns die Fragen beantwortet haben. Wir werden das zu diskutieren haben. Ich schließe damit diese Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 11:26 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: 2024-B-036 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Stand: April 2024

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

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (ohne F508del-Mutation, ab 2 Jahren)

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-985/D-1018/D-1019/D-1020/D-1021 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (nAWG; *laufende Verfahren*)
- D-947 Lumacaftor/Ivacaftor (nAWG; Beschluss 18.01.2024)
- D-793/D-794/D-795/D-796/D-797 Ivacaftor (nAWG; Beschluss 04.08.2022)
- D-773/D-774/D-775/D-776/D-777 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (nAWG; Beschluss 04.08.2022)
- D-733 Lumacaftor/Ivacaftor (Neubewertung nach Fristablauf; Beschluss am 18.03.2022)
- 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 nach Überschreitung 50 Mio. € Grenze; 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) - 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:	
Tezacaftor/ Ivacaftor/ Elexacaftor R07AX32 Kaftrio	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsantrag:</u> “Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 2 Jahren, die eine auf Kaftrio ansprechende Mutation und keine F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen.” <u>Bereits zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Kaftrio-Granulat wird als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei pädiatrischen Patienten von 2 bis unter 6 Jahren angewendet, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen (siehe Abschnitt 5.1). <i>[Stand FI Kaftrio Granulat: 11/2023]</i> 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 (siehe Abschnitt 5.1). <i>[Stand FI Kaftrio Tabletten: 11/2023]</i>
CFTR-Modulatoren	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Ivacaftor R07AX02 Kalydeco	<u>Kalydeco-Granulat wird angewendet:</u> • als Monotherapie 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). • in einem Kombinationsregime mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor zur Behandlung von zystischer Fibrose (CF) bei Kindern im Alter von 2 bis unter 6 Jahren mit mindestens einer F508del-Mutation im CFTR-Gen (siehe Abschnitt 5.1) [Stand FI Kalydeco Granulat: 12/2023] <u>Kalydeco-Tabletten werden angewendet:</u> • 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). • 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. • im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen haben (siehe Abschnitt 5.1) [Stand FI Kalydeco Tabletten: 12/2023]
Lumacaftor/ Ivacaftor R07AX30 Orkambi	Orkambi-Tabletten sind angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). [Stand FI: 07/2023] Orkambi Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 1 Jahr, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1) [Stand FI: 07/2023]
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. [Stand FI: 05/2022]
Antibiotika	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
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: 10/2020]</i>
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. <i>[Stand FI: 02/2023]</i>
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. <i>[Stand FI Ciprobay: 12/2020]</i>
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. <i>[Stand FI Quinsair: 08/2021]</i>
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. <i>[Stand FI ColistiFlex: 04/2023]</i>
Meropenem J01D H02 Meropenem	Meropenem 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. <i>[Stand FI: 11/2022]</i>
Tobramycin J01GB01	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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Generisch	von Antibiotika sind zu beachten. Die Therapie sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Mukoviszidose eingeleitet werden. <i>[Stand FI Bramitob®: 01/2022]</i>
Sekretolytische Therapie	
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. <i>[Stand FI: 04/2017]</i>
Mannitol R05CB16 Bronchitol	Mannitol wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Erwachsenen ab 18 Jahren zusätzlich zum besten Therapiestandard. <i>[Stand FI: 03/2021]</i>

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-036 (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 26. März 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	29
3.3 Leitlinien.....	30
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	37
Referenzen	39

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event (Unerwünschtes Ereignis)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CF	cystic fibrosis (zystische Fibrose)
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
EP	Endpunkt
FEV1	Forced expiratory volume at one second
FVC	forced vital capacity
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
LCI	lung clearance index
LFT	liver function tests
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PEx	Pulmonary exacerbations
ppFEV1	percent-predicted forced expiratory volume in one second
QoL	Quality of Life
rhDNase	recombinant human deoxyribonuclease I (Dornase alfa)
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Personen ab 2 Jahren, die eine auf Kaftrio ansprechende Mutation und keine F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)- Gen aufweisen

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Mukoviszidose* 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.google.com/>) 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 06.10.2023 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 662 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 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Holland P et al., 2021 [3].

Single versus combination intravenous anti-pseudomonal antibiotic therapy for people with cystic fibrosis.

Fragestellung

To assess the effectiveness of single compared to combination intravenous anti-pseudomonal antibiotic therapy for treating people with CF.

Methodik

Population:

- Children and adults with defined CF, diagnosed clinically and by sweat or genetic testing, with all degrees of disease severity

Intervention/Komparator:

- Trials of any single IV anti-pseudomonal antibiotic compared to a combination of the same IV anti-pseudomonal antibiotic plus one or more other IV anti-pseudomonal antibiotics (drug A versus drug A plus drug B)

Endpunkte:

- spirometric lung function, Sputum bacteriology, Adverse effects, Quality of life (QoL), nutritional status, Additional treatment required, Duration of hospitalization, Time to next course of IV antibiotics, Changes in inflammatory markers (in sputum or blood)

Recherche/Suchzeitraum:

- Most recent search of the Group's Trials Register: 07 October 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 59 trials, of which we included eight trials (356 participants) comparing a single anti-pseudomonal agent to a combination of the same antibiotic and one other

Charakteristika der Population:

- There was a wide variation in the individual antibiotics used in each trial
- In total, the trials included seven comparisons of a beta-lactam antibiotic (penicillin-related or third generation cephalosporin) with a beta-lactam-aminoglycoside combination and three comparisons of an aminoglycoside with a beta-lactam-aminoglycoside combination.
- All trials either stated that they included both adults and children, or did not state the age range. No trial looked at the effects of single versus combination antibiotic therapy in children alone. One trial included 17 children, but included three children twice, giving a total of 20 treatment courses (McCarty 1988).

Qualität der Studien:

- Six of the included trials were published between 1977 and 1988; these were singlecentre trials with flaws in the randomisation process and small sample size. Overall, the methodological quality was poor and the certainty of the evidence ranged from low to moderate.

Studienergebnisse:

- The review did not find any differences between monotherapy and combination therapy in either the short term or in the long term for the outcomes of different lung function measures, bacteriological outcome measures, need for additional treatment, adverse effects, quality of life or symptom scores.

Fazit der Autoren

- The results of this review, regarding the benefits and risks of single versus combination anti-pseudomonal antibiotic therapy in terms of lung function and clinical outcome in people with cystic fibrosis (CF), are inconclusive. In particular, side effects of treatment have not been investigated to a sufficient level, and therefore it is not possible to conclude from this review that either treatment choice is preferable or safer compared to the other. All the trials included in the review looked at different antibiotics, both as a single antipseudomonal agent and in combination therapy and therefore the drug(s) of choice remains uncertain.

Kommentare zum Review

- There was considerable heterogeneity amongst the trials, leading to difficulties in performing the review and interpreting the results. These results should be interpreted cautiously.
- Due to the small number of trials, it was not possible to examine for effects of trial quality, type of antibiotic or treatment regimen using sensitivity and subgroup analyses.

Nevitt SJ et al., 2020 [4].

Inhaled mannitol for cystic fibrosis

Fragestellung

To assess whether inhaled dry powder mannitol is well tolerated, whether it improves the quality of life and respiratory function in people with cystic fibrosis and which adverse events are associated with the treatment

Methodik

Population:

- Adults and children with CF

Intervention:

- orally inhaled dry powder mannitol (either alone or with another agent)

Komparator:

- active inhaled comparators (for example, hypertonic saline or dornase alfa) or with no treatment

Endpunkte:

- QoL, lung function, AEs, Exacerbations, hospitalisations, etc.

Recherche/Suchzeitraum:

- Date of last search: 12 December 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of bias tool

Ergebnisse

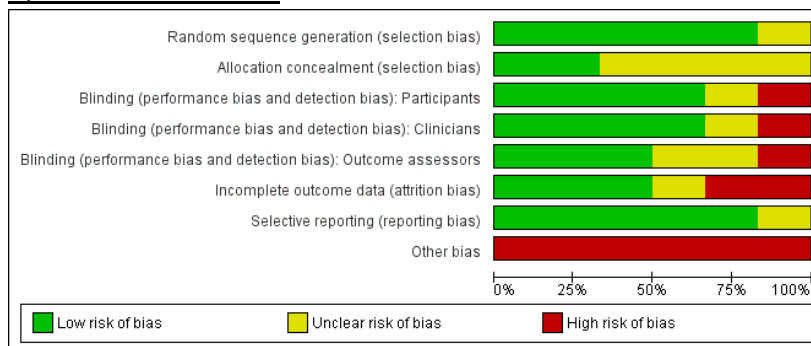
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs

Charakteristika der Population:

- Alter: 6-55 Jahre
- In three studies the mean age was late teens or early 20s (Aitken 2012; Bilton 2011; Jaques 2008) and in three studies the mean age was between 12 and 14 years (de Boeck 2017; Middleton 2015; Minasian 2010).

Qualität der Studien:



The main issues influencing the quality of the evidence within this review were that all six studies included in the review were sponsored by the manufacturer of mannitol (Pharmaxis); some study authors declared financial interests.

Studienergebnisse:

Summary of findings 1. Summary of findings - 400 mg inhaled mannitol compared with 50 mg inhaled mannitol for cystic fibrosis

400 mg inhaled mannitol compared with 50 mg inhaled mannitol for CF						
Patient or population: adults, children and young people with CF						
Settings: outpatients						
Intervention: 400 mg inhaled mannitol						
Comparison: 50 mg (sub-therapeutic) inhaled 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				
	50 mg inhaled mannitol	400 mg inhaled mannitol				
HRQoL - all domains (change from baseline) Scale: age-appropriate versions of the CFQ-R questionnaire Follow-up: up to 6 months	There were no consistent statistically significant differences between treatment groups in changes from baseline for any domains of the CFQ-R at any of the time points for which data were available.		NA	324 - 507 participants (variable by domains) 2 studies	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,2}	
Lung function: FEV₁ mL (change from baseline) Follow-up: up to 6 months, repeated measures	The mean change from baseline in FEV ₁ mL ranged across the 50 mg mannitol groups from 26.0 to 32.5.	The mean change from baseline in FEV ₁ mL in the 400 mg mannitol groups was on average 86.5 higher (95% CI 45.2 to 127.9 higher).	NA	600 participants 2 studies	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	Data provided by mannitol manufacturer Pharmaxis were analysed via a MMRM analysis.
Lung function: FEV₁ % predicted (change from baseline) Follow-up: up to 6 months, repeated measures	The mean change from baseline in FEV ₁ % predicted ranged across the 50 mg mannitol groups from 0.62 to 1.63.	The mean change from baseline in FEV ₁ % predicted in the 400 mg mannitol groups was on average 3.89 higher (95% CI 1.69 to 6.08 higher).	NA	600 participants 2 studies	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	Data provided by mannitol manufacturer Pharmaxis were analysed via a MMRM analysis.
Lung function: FVC mL (change from baseline) Follow-up: up to 6 months, repeated measures	The mean change from baseline in FVC mL ranged across the 50 mg mannitol groups from 15.9 to 47.5.	The mean change from baseline in FVC mL in the 400 mg mannitol groups was on average 102.2 higher (95% CI 48.4 to 155.9 higher).	NA	600 participants 2 studies	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	Data provided by mannitol manufacturer Pharmaxis were analysed via a MMRM analysis.
Lung function: FEF₂₅₋₇₅ mL/s (change from baseline) Follow-up: up to 6 months, repeated measures	The mean change from baseline in FEF ₂₅₋₇₅ mL/s ranged across the 50 mg mannitol groups from 10.87 to 46.7.	The mean change from baseline in FEF ₂₅₋₇₅ mL/s in the 400 mg mannitol groups was on average 42.67 higher (95% CI -28.07 lower to 113.42 higher).	NA	600 participants 2 studies	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	Data provided by mannitol manufacturer Pharmaxis were analysed via a MMRM analysis.
Adverse events relating to treatment Scale: mild, moderate, severe and total Follow-up: up to 6 months	The most commonly adverse events reported were cough and haemoptysis (in 5% and 2% of participants respectively).	The most commonly adverse events reported were cough and haemoptysis (in 10% and 5% of participants respectively).	See comment	600 participants 2 studies	⊕⊕⊕⊕ moderate ¹	We found no statistically significant differences in rates of adverse events related to treatment (of all severities) between treatment groups.
*For lung function outcomes, the basis for the assumed risk is the range of mean values in the control group and 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).						
For Health related Quality of Life and Adverse events, the basis of the assumed risk and the corresponding risk is described in the comments						
CF: cystic fibrosis; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version, CI: confidence interval; FEF ₂₅₋₇₅ : mid-expiratory flow; FEV ₁ : forced expiratory volume at one second; FVC: forced vital capacity; HRQoL: health-related quality of life; MMRM: mixed model 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.						

1. Evidence downgraded due to indirectness: the participant population included only those with CF who passed the tolerance test and not all potential participants with CF.
2. Evidence downgraded due to indirectness: the CFQ-R tool used in the studies was not designed to assess mucolytics. Also, pooling of the age-appropriate tools may not be valid so results should be interpreted with caution.

- Pulmonary exacerbations: statistically significant benefit with 400 mg mannitol compared to 50mg mannitol, pooled RR 0.71 (95% CI 0.51 to 0.98, P = 0.04), but the CIs are wide due to the low numbers of events, which shows that the average effect of 400 mg mannitol may reduce the exacerbation risk by as much as 49% or by as little as only 2%

Summary of findings 2. Summary of findings - Inhaled mannitol compared with control (non-respirable mannitol) for cystic fibrosis

Inhaled mannitol compared with control (non-respirable mannitol) for CF						
Patient or population: adults, children and young people with CF						
Settings: outpatients						
Intervention: inhaled mannitol						
Comparison: non-respirable 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				
	Non-respirable mannitol	Inhaled mannitol				
HRQoL - all domains (change from baseline) Scale: age-appropriate versions of the CFQ-R questionnaire Follow-up: 2 weeks	At the end of the study there were no significant differences between mannitol and control for the respiratory, health, physical and vitality domains.		NA	39 ¹ 1 cross-over study	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2,3}	
Lung function: FEV₁ mL (absolute change from baseline) Follow-up: 2 weeks	A statistically significant improvement on mannitol compared to control was observed.		NA	39 ¹ 1 study	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,2}	
Lung function: FEV₁ % predicted (change from baseline) Follow-up: 2 weeks to 8 weeks	One study showed a statistically significant improvement in absolute change from baseline on mannitol compared to control at 2 weeks. The second study showed statistically significant improvement in both absolute and relative change from baseline on mannitol compared to control at 8 weeks.		NA	126 ¹ 2 cross-over studies	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,2}	
Lung function: FVC mL or % predicted (change from baseline) Follow-up: 2 weeks to 8 weeks	No statistically significant differences in absolute or relative change from baseline in FVC (mL or % predicted) were found in either study.		NA	126 ¹ 2 cross-over studies	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,2}	
Lung function: FEF₂₅₋₇₅ mL/s or % predicted (change from baseline) Follow-up: 2 weeks to 8 weeks	One study showed a statistically significant improvement in absolute change from baseline in FEF ₂₅₋₇₅ (mL/S) on mannitol compared to control at 2 weeks. The other study showed statistically significant improvement in both absolute and relative change from baseline in FEF ₂₅₋₇₅ (% predicted) on mannitol compared to control at 8 weeks.		NA	126 ¹ 2 cross-over studies	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,2}	
Adverse events relating to treatment Scale: mild, moderate, severe and total Follow-up: 2 weeks to 8 weeks	The most commonly reported adverse events in both groups in the two studies were cough, haemoptysis, headache, nasopharyngitis and lung infections.		NA	123-125 ⁴ 2 cross-over studies	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,2}	Frequencies of adverse events according to severity and association to treatment only were reported, a statistical comparison was not made in either study.

*The basis of the **assumed risk** and the **corresponding risk** is described in the comments. The study authors adjusted for the cross-over design of the study via a mixed model of analysis of variance when analysing and presenting results, however the format of the presented data does not allow us to perform analyses in this review. Published results from the study paper are presented

CF: cystic fibrosis; **CFQ-R:** Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version; **CI:** confidence interval; **FEF₂₅₋₇₅:** mid-expiratory flow; **FEV₁:** forced expiratory volume at one second; **FVC:** forced vital capacity; **HRQoL:** health-related quality of life; **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.

1. In one of the studies it was stated that 39 participants were randomised, unclear how many were evaluated for each outcome. In the other study, the study may have been underpowered and imputation of missing data may have introduced bias (evidence downgraded due to risk of bias of incomplete outcome data).
2. Evidence downgraded due to indirectness: the participant population included only those with CF who passed the tolerance test and not all potential participants with CF.
3. Evidence downgraded due to indirectness: the CFQ-R tool used in the studies was not designed to assess mucolytics. Also, pooling of the age-appropriate tools may not be valid so results should be interpreted with caution.
4. One of the studies, adverse event data available for 38 and 36 participants in the mannitol and control groups respectively.

Summary of findings 4. Summary of findings - Inhaled mannitol compared with dornase alfa for cystic fibrosis

Inhaled mannitol compared with dornase alfa for CF

Patient or population: children and young people with CF

Settings: outpatients

Intervention: inhaled 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	Inhaled mannitol				
HRQoL - all domains (change from baseline) Scale: age-appropriate versions of the CFQ-R questionnaire Follow-up: up to 3 months	No significant differences were found between treatment groups for any domains of the CFQ-R.		NA	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2,3}	
Lung function: FEV₁ mL (percentage change from baseline) Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 84 (273) mL.	The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was -1 (279) mL.	MD 2.80% (95% CI: -4.80% to 10.40%).	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*.
Lung function: FEV₁ % predicted Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
Lung function: FVC mL (percentage change from baseline) Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 7 (415) mL.	The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was -58 (361) mL.	MD 0.14% (95% CI: -0.02% to 0.30%).	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*.
Lung function: FEF₂₅₋₇₅ mL/s (percentage change from baseline) Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 173 (310) mL/s.	The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was 55 (282) mL/s.	MD -0.01% (95% CI: -0.23 to 0.21%).	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*.
Adverse events relating to treatment Scale: mild, moderate, severe and total Follow-up: up to 3 months	CF exacerbation was the most commonly reported adverse event (5% of participants).	Cough and CF exacerbation were the most commonly reported adverse events (22% and 17% of participants respectively).	See comment.	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	Frequencies of adverse events according to severity only were reported, a statistical comparison was not made.

*The basis of the **assumed risk** and the **corresponding risk** is described in the comments. For lung function outcomes, absolute data was not presented in a format which could be analysed due to the cross-over design of the study, therefore only analyses of percentage change from baseline were included in this review

CF: cystic fibrosis; **CFQ-R:** Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version; **CI:** confidence interval; **FEF₂₅₋₇₅:** mid-expiratory flow; **FEV₁:** forced expiratory volume at one second; **FVC:** forced vital capacity; **HRQoL:** health-related quality of life; **MD:** mean difference; **NA:** not applicable; **SD:** standard deviation.

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. Stated that 28 participants were randomised, unclear how many participants dropped out and how many were evaluated for each outcome (evidence downgraded due to incomplete outcome data). Evidence also downgraded due to imprecision, study is known to be underpowered.
2. Evidence downgraded due to indirectness: the participant population included only those with CF who passed the tolerance test and not all potential participants with CF.
3. Evidence downgraded due to indirectness: the CFQ-R tool used in the studies was not designed to assess mucolytics. Also, pooling of the age-appropriate tools may not be valid so results should be interpreted with caution.

Summary of findings 5. Summary of findings - Inhaled mannitol plus dornase alfa compared with dornase alfa for cystic fibrosis

Inhaled mannitol plus dornase alfa compared with dornase alfa for CF						
Patient or population: children and young people with cystic fibrosis						
Settings: outpatients						
Intervention: inhaled mannitol plus dornase alfa						
Comparison: dornase alfa						
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	Inhaled mannitol plus dornase alfa				
HRQoL - all domains (change from baseline) Scale: age-appropriate versions of the CFQ-R questionnaire Follow-up: up to 3 months	No significant differences were found between treatment groups for any domains of the CFQ-R.		NA	up to 23 ¹ 1 cross-over study	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2,3}	
Lung function: FEV₁ mL (percentage change from baseline) Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 84 (273) mL.	The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was -31 (306) mL.	MD -4.30% (95% CI: -14.10% to 5.50%).	up to 23 ¹ 1 cross-over study	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*.
Lung function: FEV₁ % predicted Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
Lung function: FVC mL (percentage change from baseline) Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 7 (415) mL.	The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was -103 (394) mL.	MD -0.07% (95% CI: -0.30% to 0.16%).	up to 23 ¹ 1 cross-over study	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*.
Lung function: FEF₂₅₋₇₅ mL/s (percentage change from baseline) Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 173 (310) mL/s.	The mean absolute change from baseline in the mannitol group was 68 (489) mL/s.	MD -0.03% (95% CI: -0.18 to 0.24%).	up to 23 ¹ 1 cross-over study	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*.
Adverse events relating to treatment Scale: mild, moderate, severe and total Follow-up: up to 3 months	CF exacerbation was the most commonly reported adverse event (5% of participants).	Cough and CF exacerbation were the most commonly reported adverse events (9% and 30% of participants respectively).	See comment.	up to 23 ¹ 1 cross-over study	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	Frequencies of adverse events according to severity only were reported, a statistical comparison was not made.

*The basis of the **assumed risk** and the **corresponding risk** is described in the comments. For lung function outcomes, absolute data was not presented in a format which could be analysed due to the cross-over design of the study, therefore only analyses of percentage change from baseline were included in this review

CF: cystic fibrosis; **CFQ-R:** Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version; **CI:** confidence interval; **FEF₂₅₋₇₅:** mid-expiratory flow; **FEV₁:** forced expiratory volume at one second; **FVC:** forced vital capacity; **HRQoL:** health-related quality of life; **MD:** mean difference; **NA:** not applicable; **SD:** standard deviation.

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. Stated that 28 participants were randomised, unclear how many participants dropped out and how many were evaluated for each outcome (evidence downgraded due to incomplete outcome data). Evidence also downgraded due to imprecision, study is known to be underpowered.
2. Evidence downgraded due to indirectness: the participant population included only those with CF who passed the tolerance test and not all potential participants with CF.
3. Evidence downgraded due to indirectness: the CFQ-R tool used in the studies was not designed to assess mucolytics. Also, pooling of the age-appropriate tools may not be valid so results should be interpreted with caution.

Fazit der Autoren

In this review, we were able to combine results from two large, well powered studies comparing 400 mg twice-daily inhaled mannitol to low-dose, sub-therapeutic (50 mg inhaled mannitol) in people with cystic fibrosis (CF) (Aitken 2012; Bilton 2011). Pooled evidence from these studies demonstrates moderate quality evidence of efficacy for 400 mg mannitol in terms of improved lung function (forced expiratory volume at one second (FEV1)), both mL and % predicted) at two, four and six months. This efficacy is shown in adults and both dornase alfa users and non-users.

We found no clear evidence in this review of an association between health-related quality of life (HRQoL) and the use of inhaled mannitol. We also found no consistent evidence of the association between inhaled mannitol and adverse effects.

When compared to non-respirable mannitol as a control treatment in four small studies of short duration, this review provides only low- to very low-quality evidence regarding differences in HRQoL, lung function and adverse events associated with treatment.

However, results of this review do not provide a definitive argument for the universal use of mannitol in all people with cystic fibrosis (CF). This review provides limited information regarding the effectiveness of inhaled mannitol in different severities of CF. Stakeholders need to be aware of this evidence base when assessing the use of inhaled mannitol for CF.

Kommentare zum Review

- Keine klaren Subgruppenanalysen für das im AWG genannte Alter

Yang C et al., 2020 [6].

Dornase alfa for cystic fibrosis.

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

Intervention:

- Dornase alfa

Komparator:

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

Endpunkte:

- Lung function, QoL, exacerbation, number of deaths, number of days treatment with

intravenous (IV) antibiotics, number of days treatment with oral antibiotics, number of days in hospital due to respiratory exacerbations, weight, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Date of the most recent search of the Group's register: 12 October 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 19 RCTs (2565 participants)

Charakteristika der Population:

- Four trials included adults only. Four trials included children only; one trial enrolled children aged six to 10 years, two trials enrolled participants aged six to 18 years and the remaining trial recruited infants with a mean (SD) age of 42 (32) weeks. Seven trials included mixed adult and paediatric populations. One trial included participants aged one year and over, four trials included participants aged five years or older, one trial included participants aged seven years or older and a further trial included participants aged eight years or older.

Qualität der Studien:

- Most trials were judged to have a low risk of performance, detection, reporting and attrition bias. Many of the included trials did not have enough information in the publication to determine if there was a risk of selection bias.

Studienergebnisse:

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.

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 FEV ₁ (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.

Fazit der Autoren

Therapy with dornase alfa is associated with an improvement in lung function in short-term trials as well as longer trials lasting up to two years. Although there was no significant difference between groups in a trial lasting three years, lung function was not the primary outcome within this trial which was therefore not powered to detect differences in lung function. There was a reduction in the risk of infective exacerbations using a once-daily regimen, risk ratio (RR) 0.78 (95% confidence interval (CI) 0.62 to 0.96). Not all people with cystic fibrosis (CF) increase their lung function with dornase alfa, but the effects on lung function are seen in within one month; therefore, if dornase alfa is started for this indication, a one month trial should detect improvements in lung function. It should be noted that improvements in lung function did not predict which individuals experienced a decrease in exacerbations with dornase alfa in the single trial that examined this (Quan 2001); thus, a longer trial may be needed to assess this outcome in people with CF. The effect of dornase alfa on mortality is inconclusive due to trials of short duration.

Dornase alfa is a well-tolerated therapy with only voice alteration and rash being reported with increased frequency in groups treated with dornase alfa.

Data from comparative trials of dornase alfa and hyperosmolar agents, suggests that dornase alfa is superior to hypertonic saline in improving lung function, but there was no reported difference in the time to or frequency of pulmonary exacerbations. However, the longest trial to assess this was three months in duration, which is likely not long enough to detect differences in pulmonary exacerbations. There was no differences detected between dornase alfa and mannitol; and in the first trial to assess a combination of dornase with a hyperosmolar agent compared to either agent alone, there was no improvements noted with the combination of medications.

Kommentare zum Review

- Keine klaren Subgruppenanalysen für das im AWG genannte Alter

Smith S et al, 2022 [5].

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 CF on clinical outcomes (lung function, frequency of exacerbations and nutrition), QoL and adverse events (including drug-sensitivity reactions and survival).

MethodikPopulation:

- 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 und Komparator:

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

- Lung function, Exacerbation of respiratory infection, Nutrition, QoL, Survival, Antibiotic resistance in *P aeruginosa* or other organisms, Adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Date of the most recent search of the Group's Cystic Fibrosis Trials Register: 28 June 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- In total, 18 trials (115 citations) with 3042 participants were included in the review

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).		NA	1097 (10)	⊕⊕⊕⊕ low^a	FVC was measured differently across the trials.
	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.					
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. 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.
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.				

*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; **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 *P aeruginosa* 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	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.
Follow-up: the end of the first treatment phase (12 weeks)						
FVC (% predicted): change from baseline	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.

*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.

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				
FEV ₁ (% predicted): relative change from baseline	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.
Follow-up: 24 weeks						
FVC	Outcome not reported.				NA	
Follow-up: NA						
Pulmonary exacerbations: number of participants experiencing pulmonary exacerbation	301 per 1000	337 per 1000 (259 to 436 per 1000)	RR 1.12 (0.86 to 1.45)	517 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate ^a	
Follow-up: 24 weeks						
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.	RR4.76 (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 favouring TIS • 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.

^aDowngraded 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.

^bDowngraded 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						

*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: 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)	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.
Follow-up: 168 days						The lower CI was above -5% indicating non-inferiority of ALIS to TIS.
FVC	Outcome not reported.				NA	
Follow-up: NA						
Pulmonary exacerbations: frequency of pulmonary exacerbations	There were more participants in the ALIS group experiencing an exacerbation than in		NA	294 (1)	⊕⊕⊕⊕ moderate^a	The study also reported on hospitalisations and found that there was no

Follow-up: 168 days	the TIS group (63.5% in the ALIS group compared to 51.4% in the TIS group, $P = 0.02$).					difference, RR 0.62 (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)	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		
Follow-up: 168 days						
Survival	Outcome not reported.			NA		No deaths were reported in either group for the duration of the study (Bilton 2020).
Follow-up: NA						
Antibiotic resistance: change from baseline in <i>P. aeruginosa</i> CFU/g of sputum density	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).
Follow-up: 168 days						
Adverse events: number of participants experiencing any TEAE	788 per 1000 (638 to 1000 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.
Follow-up: 168 days						

^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).
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.

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 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 <i>P. aeruginosa</i>						
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	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	
Follow-up: 6 months						
FVC (% predicted): relative mean change from baseline	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	
Follow-up: 6 months						
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 epistaxis, 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 dysgeusia, 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.

^aDowngraded 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.

^bDowngraded 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				
FEV₁ (% predicted): mean change from baseline (average values across the end of the 3 treatment cycles)	The change from baseline in FEV ₁ % predicted was on average 1.33% more in the AZLI/TIS group than in the TIS/placebo group, values ranged from 0.51% lower to 3.17% higher.		NA	90 (1)	⊕⊕⊕⊕ low^{a,b}	
Follow-up: 6 months (24 weeks)						
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:
Follow-up: 24 weeks			favouring continuous treatment			
			- 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)			
			favouring intermittent treatment			
			nasal congestion: RR 3.01 (95% CI 1.04 to 8.74).			
*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; <i>P aeruginosa</i>: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>; 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

The practise of prescribing inhaled antibiotics for many years to suppress chronic infection in people with cystic fibrosis (CF) is widespread. At present, the most commonly-used drugs are tobramycin and colistin (Colobreathe®). Other emerging treatments are aztreonam, ciprofloxacin, levofloxacin, amikacin and combined fosfomycin-tobramycin. This review is restricted to randomised trials designed to test the benefit of these drugs for periods of three months or more. The review found limited evidence that inhaled antibiotic treatment of chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa* (*P aeruginosa*) is of some benefit in

terms of improvement in lung function and reduction in exacerbations of respiratory infection for up to 33 months (the duration of the longest trial). In addition, there do not seem to be severe or frequent adverse effects. The best evidence is for the use of tobramycin which was studied in 12 trials. However, the findings of this review raise some issues to consider when prescribing this treatment long-term.

1. There is a lack of evidence of benefit in terms of survival, quality of life or nutritional outcomes.
2. The level of benefit is uncertain as some trials are small and prone to error. We have included several larger trials, but heterogeneity in measurement and reporting of outcomes is such that very little pooled analysis was possible.
3. The major evidence for benefit is for use for up to six months, hence uncertainty about any longer-term benefit remains;
4. There is no adequate evidence from randomised controlled trials to support the use of colistin.

Kommentare zum Review

- Keine klaren Subgruppenanalysen zu Kindern/Erwachsenen.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine systematischen Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.3 Leitlinien

AWMF, 2020 [2].

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 Erstdnachweis 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 $>5 \times \text{ULN}$ in 11,1% (2/18). Der mittlere Abfall der Chloridkonzentration im Schweiß nach 24 Wochen lag bei $-73,5 \text{ mmol/l}$. 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]

AWMF, 2022 [1].

„Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“: *Pseudomonas aeruginosa*

Zielsetzung/Fragestellung

Die vorliegende Leitlinie soll zur weiteren Optimierung der Versorgung von Patient:innen mit Mukoviszidose beitragen, i.e. Verbesserung der Lebensqualität von Patient:innen mit Mukoviszidose durch ein späteres Einsetzen der chronischen PA-Infektion und weniger Exazerbationen bei einem möglichst minimierten Therapieregime.

MethodikGrundlage 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:

- Der Suchzeitraum war vom 20.3.2014-18.3.2019 und in einer Update-Recherche bis zum 11.5.2020.

LoE

- Bei Therapiestudien erhielten systematische Reviews von randomisierten klinischen Studien bzw. einzelne RCTs den Evidenzlevel 1, Systematische Reviews von prospektiven Studien bzw. einzelne prospektive Kohortenstudien den Evidenzlevel 2, systematische Reviews von retrospektiven Studien bzw. retrospektive Studien (z.B. Registerauswertungen) den Evidenzlevel 3 usw.

GoR

- A Starke Empfehlung (soll)
- B Empfehlung (sollte)
- O Empfehlung offen (kann)

Empfehlungen**05 Eradikationstherapie**

05.1 Welche antibiotischen Behandlungsmöglichkeiten werden für Patient:innen mit erstem PA-Nachweis in den unteren Atemwegen empfohlen (für die oberen Atemwege s. Kapitel 11)

Empfehlungen

Eine Eradikation **soll** durchgeführt werden. Die Eradikationstherapie soll nicht später als 4 Wochen nach einem PA-Erstnachweis beginnen.

Empfehlungsgrad A

(Konsensstärke: starker Konsens)

Die Eradikation **kann** mittels Tobramycin inhalativ für 4 Wochen

ODER mittels Ciprofloxacin p.o. über 3 Wochen kombiniert mit Colistin inhalativ über 3 Monate durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad 0

(Konsensstärke: Konsens)

Eine intravenöse Therapie kann erwogen werden.

Empfehlungsgrad: 0

(Konsensstärke: Konsens)

Falls eine Inhalation nicht möglich ist, **soll** eine intravenöse Kombinationstherapie durchgeführt werden. Zu Dosierungen und Therapiedauer der einzelnen Antibiotika s. Tabelle 5.1.

Empfehlungsgrad: A

(Konsensstärke: Konsens)

Zusammenfassung: Die Durchführung einer Therapie zur Eradikation von *P. aeruginosa* ist besser als keine Therapie ([85-89] Evidenzlevel 1). Bisher wurden verschiedene Strategien zur Eradikation von *P. aeruginosa* beschrieben. Diese unterscheiden sich in der Wahl der Antibiotika, der Dosis und Dauer der Therapie. Die Medikamente wurden inhalativ, oral oder intravenös oder in verschiedenen Kombinationen verwendet. Die jeweiligen Eradikationsraten variieren in Abhängigkeit vom Nachbeobachtungszeitraum. In den bislang verfügbaren Studien konnte keine Überlegenheit eines Eradikationsschemas gezeigt werden ([86] Evidenzlevel 1). Für die Kombinationstherapie mit Ciprofloxacin und Colistin gibt es Hinweise, dass bei wiederholtem *P. aeruginosa* Nachweis eine Therapie über 3 Monate (dänisches Schema) wirksamer ist als eine über 3 Wochen ([101, 102] Evidenzlevel 2).

- Für die Inhalationstherapie mit Tobramycin wurde gezeigt, dass die Inhalation über 56 Tage keinen Vorteil gegenüber einer Dauer von 28 Tagen bringt ([91], Evidenzlevel 1).
- Die zusätzliche Gabe von Ciprofloxacin zu einer Tobramycin-Inhalation führte zu keiner Verbesserung der Eradikationsrate ([93] Evidenzlevel 1).
- Die intravenöse Gabe von Ceftazidim und Tobramycin führt im Vergleich zur oralen Gabe von Ciprofloxacin über 12 Wochen zu keiner besseren Eradikationsrate ([97] Evidenzlevel 1).
- Es gibt insgesamt nur eine schwache Evidenz über die Wirksamkeit intravenöser Therapien bei Erstnachweis ([97] Evidenzlevel 1; [98];[99] Evidenzlevel 2).

05.2 Sind zur Eradikationstherapie intravenöse, orale und inhalative Antibiotika beziehungsweise deren Kombination gleichermaßen wirksam? Bei welchen Patient:innen sollte primär intravenös therapiert werden?

Empfehlungen

Bei Patient:innen mit pulmonaler Exazerbation im Rahmen des ersten *P.*-



aeruginosa-Nachweises **soll** primär eine intravenöse Therapie durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad A

(Konsensstärke: starker Konsens)

Anschließend zum besseren Erfolg der Eradikation kann eine Therapie mit Tobramycin inhalativ (4 Wochen) oder Colistin inhalativ (3 Monate) und Ciprofloxacin p.o. (3 Wochen) durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: 0

(Konsensstärke: Konsens)

05.3 Bei welchen Patient:innen sollte bei Erstnachweis einer PA-Infektion eine sequentielle Kombinationstherapie aus einem intravenösen Antibiotikum und einem inhalativen Antibiotikum erfolgen?

Empfehlung:

Es gibt keine Patient:innengruppe, bei der eine sequentielle Kombinationstherapie durchgeführt werden sollte.

Bei Patient:innen mit pulmonaler Exazerbation **kann** im Rahmen des *P. aeruginosa*-Erstnachweises eine sequentielle Kombination aus einem intravenösen und einem inhalativen Antibiotikum verabreicht werden.

Empfehlungsgrad: 0

(Konsensstärke: Konsens)

05.6 Spielt das Alter der Patient:innen eine Rolle für das Therapieregime? Welche Dosierung sollte eingesetzt werden, welche Dosisintervalle sind sinnvoll?

Empfehlungen

Eine antibiotische Therapie **soll** hinsichtlich Dosierung und Dosierungsintervall laut Fachinformation durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: A

(Konsensstärke: Konsens)

Bei Säuglingen und kleinen Kindern **kann** eine inhalative Antibiotikatherapie über eine Maske erfolgen.

Empfehlungsgrad: 0

(Konsensstärke: Konsens)

Zu Beginn der Eradikationstherapie **soll** die Inhalationstechnik überprüft werden.

Empfehlungsgrad: A

(Konsensstärke: Konsens)

Ist eine Inhalation nicht möglich bzw. kann eine korrekte Inhalationstechnik nicht sichergestellt werden, **soll** eine intravenöse Antibiotikatherapie erfolgen.

Empfehlungsgrad: A

(Konsensstärke: Konsens)

06 Inhalative Suppressionstherapie

06.1 Welche Indikation gibt es für die inhalative Suppressionstherapie?

Empfehlung

Eine inhalative Suppressionstherapie **soll** bei Patient:innen mit chronischer *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion durchgeführt werden.

Empfehlungsgrad: A

(Konsensstärke: starker Konsens)

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2023) am 05.10.2023

#	Suchfrage
1	[mh "cystic fibrosis"]
2	("cystic fibrosis"):ti,ab,kw
3	Mucoviscidos*s:ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Oct 2018 to present

Systematic Reviews in PubMed am 05.10.2023

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	Mucoviscidos*[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 epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])

#	Suchfrage
6	(#5) AND ("2018/10/01"[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 05.10.2023

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	Mucoviscidos*[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 ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 06.10.2023

- 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)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP).** Lungenerkrankung bei Mukoviszidose: *Pseudomonas aeruginosa*; S3-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 026-022. Redaktionelle Änderungen am 07.02.23. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/026-022l_S3_Lungenerkrankung-bei-Mukoviszidose-Pseudomonas-aeruginosa_2023-02_02.pdf.
2. **Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ).** Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie; S3-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 026-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/026-024l_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03_1_01.pdf.
3. **Holland P, Jahnke N.** Single versus combination intravenous anti-pseudomonal antibiotic therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2021(6):Cd002007. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002007.pub5>.
4. **Nevitt SJ, Thornton J, Murray CS, Dwyer T.** Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2020(5):Cd008649. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008649.pub4>.
5. **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>.
6. **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.: 2024-B-036

Verfasser	
Name der Institution	Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	Prof. Dr. med. Lutz Nährlich Dr. med. Jutta Hammermann
Datum der Erstellung	9. April 2024

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
„...wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 2 Jahren, die keine F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)- Gen aufweisen.“
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>
Die CF ist eine angeborene Multiorganerkrankung, welche über eine fehlende oder fehlerhafte Bildung von sogenannten CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)-Kanälen zu Störung des Wasser- und Elektrolytaustausches zwischen Körperzellen und deren Umgebung und somit veränderten Körpersekreten führt. Folgeproblemen treten v.a. an den oberen und unteren Atemwegen, Leber und Gallenwegen, Pankreas, Darm, Geschlechtsorganen und den Schweißdrüsen auf. Die hieraus resultierenden Probleme für individuelle PatientInnen sind unterschiedlich stark ausgeprägt und unter anderem abhängig von der Art der zu Grunde liegenden Veränderungen auf dem CFTR-Gen, von welchen über 2000 verschiedene bekannt sind. Diese werden eingeteilt in unterschiedliche Mutationsklassen von Klasse I (sogenannte Nonsense-, Frameshift- oder Splicing-Mutationen, durch welche kein funktionsfähiges CFTR-Protein gebildet werden kann), über Klasse II (Missense-Mutationen, welche zu einem fehlerhaften Reifungsprozess und schnellerem Abbau von CFTR-Protein führen, zu diesen zählt auch die weltweit häufigste F508del-Mutation), Klasse III (Gating-Mutationen mit reduzierter Öffnungswahrscheinlichkeit des CFTR-Kanals), bis Klasse IV – VI (Mutationen, welche zur Bildung von instabilem oder funktionseingeschränktem CFTR-Protein in verminderter Menge führen). Die Diagnose Mukoviszidose kann unabhängig vom Nachweis der zugrundeliegenden genetischen Veränderungen mittels Nachweis einer pathologischen Chlorid-Konzentration im Schweiß gestellt werden (1). Für alle CF-PatientInnen, auch für die angefragte Altersgruppe, mit einem Genotyp ohne Nachweis wenigstens einer F508del-Variante auf dem CFTR-Gen, orientiert sich die zur Verfügung stehende symptomatische Therapie in ihrer Intensität an dem aktuellen Gesundheitszustand des jeweiligen Kindes. Entsprechend der S2-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der CF in den ersten beiden Lebensjahren (2) und den Europäischen Best Practice Guidelines (3) gibt es Therapieempfehlungen, die für alle Kinder ab Diagnosestellung mit CF auch über den 2. Geburtstag hinaus, unabhängig vom Genotyp, also sowohl mit als auch ohne Nachweis einer F508del-Mutation, gelten (die entsprechende Literatur ist in der vorgenannten AWMF-Leitlinie und der Europäischen Leitlinie

sehr übersichtlich dargestellt und zusammengefasst, weshalb wir für Details auf diese frei zugänglichen Leitlinien verweisen möchten). Gegliedert nach Organsystemen ergeben sich dementsprechend je nach Klinik folgende Therapie-Möglichkeiten:

- Obere Atemwege: Nasenpflege mit Nasenspülungen mittels iso- oder hypertoner Kochsalzlösung (NaCl)
- Untere Atemwege: Tägliche Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung (NaCl 6%) ab Diagnosestellung, ggf. nach vorheriger Inhalation mit einem bronchienerweiternden Medikament (z.B. Salbutamol); nach Bedarf Inhalation mit DNase zur Sekretolyse ab dem 6. Geburtstag, 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 über 80% der CF-PatientInnen 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

Für Kinder, die R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R als CFTR-Variante auf mindestens einem Allel aufweisen, ist eine Monotherapie mit dem CFTR-Modulator Ivacaftor ab dem 4. Lebensmonat zugelassen, welche in internationalen Leitlinien als hocheffektive Modulatortherapie angesehen wird, deren Einsatz empfohlen ist (5).

2016 wurde in Deutschland das Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose eingeführt. Ziel dieses Screenings ist es, nach früher Diagnose den Krankheitsprozess mittels der zur Verfügung stehenden symptomatischen Therapie-Optionen zu verlangsamen, bzw. Komplikationen zu vermeiden, was anhand vieler klinischer Studien, unter anderem der von Stahl M. et al (4) nachgewiesen werden konnte.

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.)

Der Einsatz der zur Verfügung stehenden symptomatischen Therapieoptionen richtet sich wie im ersten Abschnitt aufgeführt auch nach dem individuellen klinischen Bild des einzelnen Kindes (z.B. Pankreas-Enzyme bei Pankreasinsuffizienz, Ursodesoxycholsäure bei Lebererkrankung).

Der Einsatz von CFTR-Modulatoren ist abhängig von den vorliegenden genetischen Varianten, in Abhängigkeit von der Krankheitsausprägung ist der Einsatz einer off-label CFTR-modulierenden Therapie zur Verbesserung der Ernährungs- und Lungensituation, aber auch zur Verhinderung einer Krankheitsprogredienz bei jedem einzelnen Patienten und jeder einzelnen Patientin mit Mukoviszidose zu prüfen (5). Es gibt Berichte über die Wirksamkeit verschiedener CFTR-Modulatoren in vitro (6,7) und in vivo (8,9) bei MukoviszidosepatientInnen mit individuellen genetischen Varianten ohne Nachweis von F508del. Dabei konnten Verbesserungen der CFTR-Funktion in Zellversuchen (6,7), aber auch am Patienten im Schweißtest sowie Verbesserungen der Lungenfunktion, der Ernährungssituation und der Infektionshäufigkeit gezeigt werden, die mit den Ergebnissen bei PatientInnen mit F508del auf einem Allel vergleichbar sind (8,9). Eine randomisierte placebokontrollierte Phase 3 Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Kaftrio) bei Patienten mit genetischen Varianten ohne Nachweis von F508del wurde abgeschlossen (NCT05274269) und eine Zulassungserweiterung für Elexacator/Tezacaftor/Ivacaftor Ende 2023 bei der EMA beantragt (10). Basierend auf den

vorliegenden Berichten wird in internationalen Leitlinien eine individuelle Prüfung der Verordnung unter Berücksichtigung der genetischen Varianten, der Krankheitssituation (u.a. Ernährungsstatus, Infektionshäufigkeit, Status und Progredienz der Lungenerkrankung), aber auch zur Verminderung der Krankheitsprogredienz des individuellen Patienten empfohlen (5). Eine Überprüfung der Wirksamkeit ist individuell anhand der in der jeweiligen Altersgruppe zur Verfügung stehenden Methoden (Längen- und Gewichtsentwicklung, Lungenfunktion, mikrobiologische Diagnostik, Bildgebung, pulmonale Exazerbationen, Lebensqualität, Schweißtest) möglich.

Referenzliste:

1. Nährlich L, Hentschel J, Sommerburg O, Athing S, Baumann I, Bend J, Bewig B, Buchholz T, Ellemunter H, Gembruch U, Jacobeit J, Jetter C, Koitschev A, Loff S, Nennstiel U, Rossi R, Schwarz C, Straßburg C. S2k-Leitlinie: Diagnose der Mukoviszidose AWMF 2023, Registernummer 026 – 023.
2. 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.
3. 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.
4. 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;204:943-953.
5. Southern K et al. Standards of care for CFTR variant-specific therapy (including modulators) for people with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2023: 17-30.
6. Dreano E, et al. Theratyping cystic fibrosis patients to guide elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor out-of-label prescription. *Eur Respir J* 2023; 62: 2300110.
7. Bihler H et al. In vitro modulator responsiveness of 655 CFTR variants found in people with CF. *Journal of Cystic Fibrosis* 2024 in press (<https://doi.org/10.1016/j.jcf.2024.02.006>)
8. Burgel PR et.al. The French compassionate programme of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis with advanced lung disease and no F508del CFTR variant. *Eur Respir J* 2023; 61: 2202437.
9. Burgel PR et al. Gathering real-world compassionate data to expand eligibility for Elxacator/Tezacaftor/Ivacaftor in people with Cystic Fibrosis with N1303K or other responsive CFTR variant: a viewpoint. *ERJ* 2024;63: 2301959.
10. <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-announces-european-medicines-agency-validation-marketing> eingesehen am 07.04.2024