



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

Vom 16. Mai 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten	18
4. Verfahrensablauf	18
5. Beschluss	20
6. Anhang.....	34
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	34
B. Bewertungsverfahren	44
1. Bewertungsgrundlagen.....	44
2. Bewertungsentscheidung	44
2.1 Nutzenbewertung	44
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels.....	44
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	44
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	44
2.1.4 Therapiekosten.....	44
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	45
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	46
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	50
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	51
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	51
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	52
5.1 Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals	52

5.2	Stellungnahme der Professor Tümmler	90
5.3	Stellungnahme Professor Mainz.....	106
5.4	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.	118
5.5	Stellungnahme Dr. Sutharsan.....	123
5.6	Stellungnahme Dr. Nährig	135
5.7	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	143
5.8	Stellungnahme der BIO Deutschland e.V.	152
D.	Anlagen	159
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	159

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tezacaftor/ Ivacaftor ist der 1. Dezember 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 5. November 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Tezacaftor/ Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose 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.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2019 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G18-20), des erstellten Amendments und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tezacaftor/ Ivacaftor nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tezacaftor/ Ivacaftor (Symkevi®) gemäß Fachinformation

Symkevi® wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 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.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tezacaftor/ Ivacaftor (TEZ/IVA) wie folgt bewertet:

- a) Für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind, liegt für TEZ/IVA ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III VX14-661-106 (nachfolgend Studie 106) vorgelegt.

Die Patientinnen und Patienten der Studie 106 wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (TEZ/IVA; N=251) oder den Vergleichsarm (Placebo; N=259) randomisiert, stratifiziert nach Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich) und FEV₁ (< 70% vs. ≥ 70%). Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit bestätigter CF-Diagnose und einer homozygoten *F508del*-Mutation im CFTR-Gen mussten zum Zeitpunkt des Screenings einen FEV₁ von ≥ 40% und ≤ 90% des Normwertes für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen. Patientinnen und Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion sowie Patientinnen und Patienten, die bereits mit LUM/IVA behandelt worden sind, wurden von der Studienpopulation ausgeschlossen.

Aus den vorgelegten Daten im Dossier geht hervor, dass die Patientinnen und Patienten zum Studieneinschluss und im Studienverlauf eine umfassende medikamentöse symptomatische Therapie erhielten, die u. a. Dornase alfa, Natriumchlorid, Pankreatin und Salbutamol sowie Antibiotika, Nahrungsergänzungsmittel und Kortikosteroide beinhaltete. Insgesamt ist davon auszugehen, dass zumindest eine angemessene (stabile) Basistherapie mit Mukolytika und Pankreasenzymen erfolgte.

Als primärer Endpunkt der Studie 106 wurde die „absolute Veränderung des FEV₁%“ (Anteil des forcierten expiratorischen Einsekundenvolumens) erhoben. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen. Die Dosierung von TEZ/IVA und IVA erfolgte entsprechend der Fachinformation. Im Anschluss an die 24-wöchige Behandlungsdauer erfolgte eine vierwöchige Sicherheitsnachbeobachtung. Für Patientinnen und Patienten, die in die Extensionsstudie VX14-661-110 eingeschlossen wurden, entfiel die Sicherheitsnachbeobachtung.

Im Stellungnahmeverfahren wurde zusätzlich zu den bereits vorgelegten Daten in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie 106, Daten zum Endpunkt SF-12 vorgelegt. Zu weiteren erhobenen Endpunkten der Kategorie Morbidität wurden unvollständige Daten eingereicht (Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Cystic Fibrosis Respiratory Symptom Diary- Chronic Respiratory Infection Symptom Score (CFRSD-CRISS)), die für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch die supportive, laufende, offene Extensionsstudie der Phase III VX14-661-110 vorgelegt. In die Studie wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit homozygoter (Studien VX13-661-103, VX14-661-106, VX14-661-111) als auch mit heterozygoter *F508del*-Mutation (Studien VX14-661-107, VX14-661-108, VX14-661-109) im CFTR-Gen, eingeschlossen. Die Studie konnte aufgrund einer sehr niedrigen Aussagekraft und der gemeinsamen Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit ohne Berücksichtigung der jeweiligen Ursprungsstudie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Zusätzlich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA und Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) vorgelegt. Dieser basiert auf insgesamt drei RCTs: Studie 106 (TEZ/IVA vs. Placebo), Studie VX12-809-103 (LUM/IVA vs. Placebo) und Studie VX12-809-104 (LUM/IVA vs. Placebo) mit Placebo als Brückenkomparator. In beiden Armen der Studien erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich eine bestmögliche symptomatische Therapie (BSC).

Aufgrund des Vorhandenseins von grundsätzlich höherwertiger Evidenz (RCT) und unter Berücksichtigung der verfahrensrechtlichen Vorgaben bei Nutzenbewertungen von Orphan Drugs wurde der indirekte Vergleich gegenüber LUM/IVA in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Mortalität

In der Studie 106 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Die absolute Veränderung des FEV₁% zu Woche 24 betrug in der Studie 106 im Mittel +3,60% im TEZ/IVA-Arm und -1,47% im Kontrollarm. In der Studie 106 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt (MWD [95%-KI]: 4,79 [3,58; 6,00]; p < 0,0001).

Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung und i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen

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

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigte sich sowohl in der Zeit bis zum ersten Ereignis (HR [95%-KI]: 0,64 [0,46; 0,88]; p=0,0069) als auch in der Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen operationalisiert als Ereignisrate pro Jahr (Rate Ratio [95%-KI]: 0,65 [0,48; 0,88]; p=0,0054) ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo.

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt werden.

Der Endpunkt i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen lässt keine weiteren Aussagen (z.B. über schwere Exazerbationen) zu, da die i.v.-Darreichung auch vom Erregerspektrum abhängig ist und nicht alleinig mit dem Schweregrad der pulmonalen Exazerbation korreliert. Zudem liefert der Endpunkt keine über den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen hinausgehende Informationen.

Symptomatik gemessen über Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)

Der Endpunkt Symptomatik wurde mittels des krankheitsspezifischen CFQ-R (Patientenversion) erfasst und umfasste die Domänen Atmungssystem, Gewichtsprobleme sowie die gastrointestinale Domäne. Bei dem CFQ-R handelt es sich um einen Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten (sog. „patient-reported outcome, PRO“) bzw. deren Beurteilung durch Eltern/Betreuer misst.

Für die Domäne Atmungssystem wurde für die Patientenversion ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo in der Responderanalyse zur Verbesserung um ≥ 4 Punkten festgestellt (RR [95%-KI]: 1,44 [1,16; 1,78]; p=0,0009).

Für die Domäne Gewichtsprobleme als auch für die gastrointestinale Domäne konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score

Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Der BMI z-Score dient als standardisiertes Maß zur Adjustierung des BMI nach Alter und Geschlecht. Der Endpunkt BMI wird als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Entwicklungsstörungen in pädiatrischen Patienten mit zystischer Fibrose erachtet.

Für die Endpunkte absolute Veränderung im BMI und absolute Veränderung im BMI z-Score wurde in der Studie 106 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem TEZ/IVA-Arm und dem Kontrollarm gezeigt.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R

Die Lebensqualität wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstruments CFQ-R unter Verwendung der Patientenversion erfasst.

Für die Patientenversion wurde jeweils für die Domäne körperliches Wohlbefinden (MWD [95%-KI]: 3,85 [1,88; 5,82]; $p=0,0001$), Vitalität (MWD [95%-KI]: 2,30 [0,10; 4,49]; $p=0,0401$), subjektive Gesundheitseinschätzung (MWD [95%-KI]: 3,20 [1,15; 5,24]; $p=0,0022$), Therapiebelastung (MWD [95%-KI]: 3,37 [1,65; 5,10]; $p=0,0001$), sowie für die Domäne soziale Einschränkungen (MWD [95%-KI]: 1,52 [0,03; 3,01]; $p=0,0452$) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt. Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges g liegt dabei jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$, sodass sich nicht ableiten lässt, dass die in den Mittelwertdifferenzen beobachteten Effekte klinisch relevant sind.

Für die Domänen Gefühlslage, Körperbild, Essstörungen und Rollenfunktion wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über SF-12

Der SF-12 Fragebogen besteht aus einer physischen Domäne (PCS) und einer psychischen Domäne (MCS), wobei höhere Summenwerte einen besseren Gesundheitszustand kennzeichnen.

Für die Domäne PCS zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo (MWD [95%-KI]: 1,5 [0,46; 2,54]; $p=0,005$). Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges g liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$, sodass sich nicht ableiten lässt, dass dieser Effekt klinisch relevant ist. Für die Domäne MCS konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Nebenwirkungen

In der Studie 106 zeigte sich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE \geq Grad 3) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen TEZ/IVA und dem Kontrollarm.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt werden.

Für die häufigsten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT (mit einem Cut-off bei $\geq 10\%$ Inzidenz in einem der Arme): Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC),

insbesondere infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF (PT) und Nasopharyngitis (PT), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC), insbesondere Husten (PT), vermehrter Auswurf (PT), Hämoptysis (PT) und Schmerzen im Mund- und Rachenraum (PT), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC), insbesondere Pyrexie (PT) und Fatigue (PT), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), insbesondere Kopfschmerzen (PT), Untersuchungen (SOC), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), zeigten sich jeweils in der Studie 106 keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie 106 vorgelegt. Aus der Studie 106 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Studie 106 traten keine Todesfälle auf.

Als Endpunkte der Kategorie Morbidität wurde der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁ %), die Symptomatik gemessen mittels CFQ-R, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung und i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen sowie der BMI und BMI-z-Score erfasst. Aus der Studie 106 ergab sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle. In der Domäne Atmungssystem des CFQ-R konnte ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle gezeigt werden.

Für die Endpunkte Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen, BMI und BMI-z-Score wurden jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 106 die Endpunkte CFQ-R und SF-12 erhoben. Für den Endpunkt CFQ-R zeigten sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, subjektive Gesundheitseinschätzung, Therapiebelastung und soziale Einschränkungen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserungen jeweils nicht einschätzbar ist.

Für den Endpunkt SF-12 zeigte sich in der Domäne PCS ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserung nicht einschätzbar ist. Für die Domäne MCS konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

In der Kategorie Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen TEZ/IVA und Placebo festgestellt.

In der Gesamtschau ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind, für die Behandlung mit TEZ/IVA einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

- b) Für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind 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, liegt für TEZ/IVA ein geringer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die *F508del*-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit einer CFTR-Restfunktion (RF-Mutation) aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Studie der Phase III VX14-661-108 (nachfolgend Studie 108) vorgelegt.

Die Patientinnen und Patienten der Studie 108 wurden zufällig in 6 Gruppen aufgeteilt. Für die Nutzenbewertung ist die nicht-zulassungskonforme Intervention (IVA) nicht relevant. Von insgesamt 248 Patientinnen und Patienten wurden 167 Patientinnen und Patienten in einer von zwei Behandlungsperioden auf den Interventionsarm (TEZ/IVA) und 165 Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarm (Placebo) randomisiert. Die Dosierung von TEZ/IVA und IVA erfolgte entsprechend der Fachinformation.

Die Stratifizierung erfolgte nach Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre), FEV₁ (< 70% vs. ≥ 70%) und Art der RF-Mutation. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit bestätigter CF-Diagnose und einer heterozygoter *F508del*-Mutation im CFTR-Gen und einer RF-Mutation im CFTR-Gen mussten zum Zeitpunkt des Screenings einen FEV₁ von ≥ 40% und ≤ 90% des Normwertes für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen. Patientinnen und Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion wurden von der Studie 108 ausgeschlossen.

Aus den vorgelegten Daten im Dossier geht hervor, dass die Patientinnen und Patienten zum Studieneinschluss und im Studienverlauf eine umfassende medikamentöse symptomatische Therapie erhielten, die u. a. Dornase alfa, Natriumchlorid, Pankreatin und Salbutamol sowie Antibiotika, Nahrungsergänzungsmittel und Kortikosteroide beinhaltete. Insgesamt ist davon auszugehen, dass zumindest eine angemessene (stabile) Basistherapie mit Mukolytika und Pankreasenzymen erfolgte.

Als primärer Endpunkt der Studie 108 wurde die „absolute Veränderung des FEV₁%“ (Anteil des forcierten expiratorischen Einsekundenvolumens) erhoben. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

Die Studie umfasste eine 8-wöchige Behandlungsperiode mit anschließendem Cross-Over in eine weitere 8-wöchige Behandlungsperiode. Die Wash-Out-Periode zwischen den Behandlungsperioden betrug 8 Wochen. Im Anschluss an die zwei Behandlungsperioden erfolgte eine vierwöchige Sicherheitsnachbeobachtung. Für Patientinnen und Patienten, die in die Extensionsstudie VX14-661-110 eingeschlossen wurden, entfiel die Sicherheitsnachbeobachtung.

Die lediglich 8-wöchige Behandlungsphase wurde für die Zulassung als ausreichend angesehen, um die Wirksamkeit bzw. das Wirkprofil von TEZ/IVA in der Patientenpopulation zu zeigen. Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Studiendauer für die Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte patientenrelevanter Endpunkte im Rahmen der Nutzenbewertung bei der chronischen Grunderkrankung zu kurz ist.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch die supportive, laufende, offene Extensionsstudie der Phase III VX14-661-110 vorgelegt. In die Studie wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit homozygoter (Studien VX13-661-103, VX14-661-106, VX14-

661-111) als auch mit heterozygoter *F508del*-Mutation (Studien VX14-661-107, VX14-661-108, VX14-661-109) im CFTR-Gen, eingeschlossen. Die Studie konnte aufgrund einer sehr niedrigen Aussagekraft und der gemeinsamen Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit ohne Berücksichtigung der jeweiligen Ursprungsstudie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

Mortalität

In der Studie 108 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde als absolute Veränderung über 4 und 8 Wochen Behandlung gemessen. Die absolute Veränderung des FEV₁% zu Woche 4 und 8 betrug in der Studie 108 im Mittel +6,4% im TEZ/IVA-Arm und -0,3% im Kontrollarm. In der Studie 108 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt (MWD [95%-KI]: 6,7 [5,5; 7,8]; $p < 0,0001$).

Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung und i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen

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

Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede von TEZ/IVA gegenüber Placebo.

Der Endpunkt i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen lässt keine weiteren Aussagen (z.B. über schwere Exazerbationen) zu, da die i.v.-Darreichung auch vom Erregerspektrum abhängig ist und nicht alleinig mit dem Schweregrad der pulmonalen Exazerbation korreliert. Zudem liefert der Endpunkt keine über den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen hinausgehende Informationen.

Symptomatik gemessen über Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)

Der Endpunkt Symptomatik wurde mittels des krankheitsspezifischen CFQ-R (Patientenversion) erfasst und umfasste die Domänen Atmungssystem, Gewichtsprobleme sowie die gastrointestinale Domäne. Bei dem CFQ-R handelt es sich um einen Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten (sog. „patient-reported outcome, PRO“) bzw. deren Beurteilung durch Eltern/Betreuer misst.

Für die Domäne Atmungssystem wurde für die Patientenversion ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo in der Responderanalyse zur Verbesserung um ≥ 4 Punkten festgestellt (RR [95%-KI]: 1,9 [1,5; 2,4]; $p < 0,0001$).

Für die Domäne Gewichtsprobleme zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten TEZ/IVA gegenüber Placebo (MWD [95%-KI]: 3,6 [0,4; 6,7]; $p=0,0265$). Für die gastrointestinale Domäne hingegen, wurde ein statistisch signifikanter Unterschied

zuungunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt (MWD [95%-KI]: -2,6 [-4,8; -0,4]; $p=0,0227$). Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges`g liegt dabei jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$, sodass sich nicht ableiten lässt, dass die in den Mittelwertdifferenzen beobachteten Effekte klinisch relevant sind.

Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score

Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Der BMI z-Score dient als standardisiertes Maß zur Adjustierung des BMI nach Alter und Geschlecht. Der Endpunkt BMI wird als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Entwicklungsstörungen in pädiatrischen Patienten mit zystischer Fibrose erachtet.

Für die Endpunkte absolute Veränderung im BMI und absolute Veränderung im BMI z-Score wurde in der Studie 108 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem TEZ/IVA-Arm und dem Kontrollarm gezeigt.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R

Die Lebensqualität wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstruments CFQ-R unter Verwendung der Patientenversion erfasst.

Für die Patientenversion des CFQ-R wurden jeweils statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo für die Domänen körperliches Wohlbefinden (MWD [95%-KI]: 6,8 [4,0; 9,5]; $p < 0,0001$; Hedges`g [95%-KI]: 0,5 [0,3; 0,7]), Vitalität (MWD [95%-KI]: 7,9 [5,2; 10,5]; $p < 0,0001$; Hedges`g [95%-KI]: 0,6 [0,3; 0,8]) sowie subjektive Gesundheitseinschätzung (MWD [95%-KI]: 8,9 [6,7; 11,2]; $p < 0,0001$; Hedges`g [95%-KI]: 0,7 [0,5; 1,0]) festgestellt.

Für die Domänen Gefühlslage (MWD [95%-KI]: 2,5 [0,8; 4,2]; $p=0,0036$), Körperbild (MWD [95%-KI]: 2,2 [0,5; 3,9]; $p=0,0123$), Therapiebelastung (MWD [95%-KI]: 2,9 [0,9; 4,9]; $p=0,0056$), Rollenfunktion (MWD [95%-KI]: 3,1 [0,8; 5,5]; $p=0,0086$) und soziale Einschränkungen (MWD [95%-KI]: 2,8 [1,0; 4,6]; $p=0,0021$) zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo. Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges`g liegt dabei jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$, sodass sich nicht ableiten lässt, dass die in den Mittelwertdifferenzen beobachteten Effekte klinisch relevant sind.

Für die Domäne Essstörungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über SF-12

Der SF-12 Fragebogen besteht aus einer physischen Domäne (PCS) und einer psychischen Domäne (MCS), wobei höhere Summenwerte einen besseren Gesundheitszustand kennzeichnen.

Für die Domäne PCS zeigte sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo (MWD [95%-KI]: 2,4 [1,5; 3,3]; $p < 0,0001$; Hedges`g [95%-KI]: 0,5 [0,3; 0,7]). Für die Domäne MCS konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt werden (MWD [95%-KI]: 1,3 [0,3; 2,4]; $p=0,0113$). Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges`g liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$, sodass sich nicht ableiten lässt, dass dieser Effekt klinisch relevant ist.

Nebenwirkungen

In der Studie 108 zeigte sich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE \geq Grad 3) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen TEZ/IVA und dem Kontrollarm.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt werden.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT (mit einem Cut-off bei $\geq 10\%$ Inzidenz in einem der Arme) waren in der Studie 108: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC), insbesondere Husten (PT), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), insbesondere infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF (PT), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), insbesondere Kopfschmerzen (PT), sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) und Untersuchungen (SOC). Es zeigte sich nur für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle (RR [95%-KI]: 0,8 [0,6; 0,997]; $p=0,0471$).

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die *F508del*-Mutation im CFTR-Gen sind und eine RF-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, wurde die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Phase-III-Studie 108 vorgelegt. Aus der Studie 108 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Studie 108 traten keine Todesfälle auf.

Als Endpunkte der Kategorie Morbidität wurde der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens (FEV_1 %), die Symptomatik gemessen mittels CFQ-R, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung und i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen sowie der BMI und BMI-z-Score erfasst.

Für den Endpunkt Symptomatik erfasst mittels CFQ-R zeigte sich in der Domäne Atmungssystem ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle. Für die Domäne Gewichtsprobleme zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten TEZ/IVA gegenüber Placebo, für die gastrointestinale Domäne hingegen, wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt; die klinische Relevanz der gezeigten Veränderungen bleibt jedoch unklar.

Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen sowie BMI und BMI z-Score zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede von TEZ/IVA gegenüber Placebo.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 108 die Endpunkte CFQ-R und SF-12 erhoben. Für die Domänen des CFQ-R: körperliches Wohlbefinden, Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung wurde jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt. Für die Domänen Gefühlslage, Körperbild, Therapiebelastung, Rollenfunktion und soziale Einschränkungen des CFQ-R zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserungen jeweils nicht einschätzbar ist.

Für den Endpunkt SF-12 zeigte sich in der Domäne PCS ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo, der zudem klinisch relevant ist. Für die Domäne MCS konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt werden, dessen klinische Relevanz jedoch nicht einschätzbar ist.

In der Kategorie Nebenwirkungen wurden weder statistisch signifikante Vor- noch Nachteile für die Behandlung mit TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo festgestellt.

Aufgrund des chronischen Verlaufes der zystischen Fibrose und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patientinnen und Patienten wird die 8-wöchige Behandlungsdauer der vorgelegten RCT für die Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte als ungeeignet angesehen. Es bleibt unklar, ob die gezeigten statistisch signifikanten Vorteile von TEZ/IVA gegenüber Placebo in der Kategorie Morbidität (Symptomatik mittels CFQ-R) und Lebensqualität (CFQ-R, SF-12) langfristige Effekte darstellen.

Daher können die gezeigten Vorteile aufgrund der kurzen Studiendauer in ihrem Ausmaß als nicht mehr als gering eingestuft werden.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind 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, für die Behandlung mit TEZ/IVA einen geringen Zusatznutzen fest.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Symkevi® mit der Wirkstoffkombination TEZ/IVA. TEZ/IVA wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, 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.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden: a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind und b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind 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.

- a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind.

Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-III-Studie 106 (TEZ/IVA vs. Placebo; 24 Wochen) vor.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch die supportive, Extensionsstudie VX14-661-110 vorgelegt, der aufgrund einer sehr niedrigen Aussagekraft und der gemeinsamen Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit ohne Berücksichtigung der jeweiligen Ursprungsstudie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden konnte. Zusätzlich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorgelegt. Aufgrund des Vorhandenseins von grundsätzlich höherwertiger Evidenz (RCT) und unter Berücksichtigung der verfahrensrechtlichen

Vorgaben bei Nutzenbewertungen von Orphan Drugs wurde der indirekte Vergleich gegenüber LUM/IVA in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Aus der Studie 106 ergab sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle. In der Domäne Atmungssystem des CFQ-R konnte ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle gezeigt werden.

Für die Endpunkte Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen, BMI und BMI-z-Score wurden jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 106 die Endpunkte CFQ-R und SF-12 erhoben. Für den Endpunkt CFQ-R zeigten sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, subjektive Gesundheitseinschätzung, Therapiebelastung und soziale Einschränkungen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserungen jeweils nicht einschätzbar ist.

Für den Endpunkt SF-12 zeigte sich in der Domäne PCS ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserung nicht einschätzbar ist. Für die Domäne MCS konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

In der Kategorie Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen TEZ/IVA und Placebo festgestellt.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind, für die Behandlung mit TEZ/IVA einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

- b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind 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.

Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Phase-III-Studie 108 (TEZ/IVA vs. Placebo; 8 Wochen) vor.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch die supportive, Extensionsstudie VX14-661-110 vorgelegt, der aufgrund einer sehr niedrigen Aussagekraft und der gemeinsamen Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit ohne Berücksichtigung der jeweiligen Ursprungsstudie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden konnte.

Für den Endpunkt Symptomatik erfasst mittels CFQ-R zeigte sich in der Domäne Atmungssystem ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle. Für die Domäne Gewichtsprobleme zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten TEZ/IVA gegenüber Placebo, für die gastrointestinale Domäne hingegen, wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt; die klinische Relevanz der gezeigten Veränderungen bleibt jedoch unklar.

Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen sowie BMI und BMI z-Score zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede von TEZ/IVA gegenüber Placebo.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 108 die Endpunkte CFQ-R und SF-12 erhoben. Für die Domänen des CFQ-R: körperliches Wohlbefinden, Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung wurde jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt. Für die Domänen Gefühlslage, Körperbild, Therapiebelastung, Rollenfunktion und soziale Einschränkungen des CFQ-R zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserungen jeweils nicht einschätzbar ist.

Für den Endpunkt SF-12 zeigte sich in der Domäne PCS ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo, der zudem klinisch relevant ist. Für die Domäne MCS konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt werden, dessen klinische Relevanz jedoch nicht einschätzbar ist.

In der Kategorie Nebenwirkungen wurden weder statistisch signifikante Vor- noch Nachteile für die Behandlung mit TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo festgestellt.

Aufgrund des chronischen Verlaufes der zystischen Fibrose und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patientinnen und Patienten wird die 8-wöchige Behandlungsdauer der vorgelegten RCT für die Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte als ungeeignet angesehen. Es bleibt unklar, ob die gezeigten statistisch signifikanten Vorteile von TEZ/IVA gegenüber Placebo in der Kategorie Morbidität (Symptomatik mittels CFQ-R) und Lebensqualität (CFQ-R, SF-12) langfristige Effekte darstellen.

Daher können die gezeigten Vorteile aufgrund der kurzen Studiendauer in ihrem Ausmaß als nicht mehr als gering eingestuft werden.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind 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, für die Behandlung mit TEZ/IVA einen geringen Zusatznutzen fest.

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (02. August 2018) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet „zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren und älter, die homozygot für die *F508del*- Mutation im CFTR-Gen sind“ zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

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

Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen².

Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 5720 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat

² <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 04.04.2019]

(8042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).

a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind.

1. Der Anteil an Patienten mit bestätigter homozygoter *F508del*-Mutation im CFTR-Gen liegt bei 46,89 %³ (3752 Patienten).
2. Der Anteil der Patienten ab 12 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 72,6 %³ (2724 Patienten).
3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,29 % ergeben sich 2377 Patienten in der Zielpopulation.

b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind 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.

1. Aus den 10 855 Allelen mit bekannten Mutationen haben 7569 Allele (69,73 %) eine *F508del*-Mutation und 201 Allele (1,85 %) entweder 2789+5G→A oder 3849+10kbC→T⁴. Da 1,85 % ausschließlich 2 von den 14 Mutationen im CFTR-Gen in der Indikation entspricht, wird diese Angabe für die 14 zu berücksichtigenden Mutationen hochgerechnet. Hierzu werden Angaben aus einem französischen und einem amerikanischen Register berücksichtigt. Im amerikanischen Register beträgt der Anteil von 2789+5G→A und 3849+10kbC→T an allen 14 Mutationen ca. 59 %⁵ und im französischen Register beträgt dieser Anteil ca. 50 %⁶. Basierend auf diesen Angaben ergeben sich 350 (= 8000 * 69,73 % * 1,85 % / 59 % * 2) bis 413 (= 8000 * 69,73 % * 1,85 % / 50 % * 2) Patientinnen und Patienten.
2. Der Anteil der Patienten ab 12 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 72,6 %³ (254-300 Patienten).
3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,29 % ergeben sich 222-262 Patienten in der Zielpopulation.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Anteilsspanne für 2789+5G→A und 3849+10kbC→T an allen 14 Mutationen stellt eine Überschätzung dar.

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

³ Nährlich L, Burkhart M, Wiese B (Ed). Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2016. Bonn: Mukoviszidose Institut; 2017.

https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2016.pdf.

⁴ Nährlich L, Burkhart M, Wiese B (Ed). Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2016. Bonn: Mukoviszidose Institut; 2017.

https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2016.pdf.

⁵ French Cystic Fibrosis Registry. Annual data report 2015, 05.2017.

⁶ Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2016 annual data report, 08.2017

Symkevi® (Wirkstoff: Tezacaftor/ Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. April 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tezacaftor/ Ivacaftor darf nur durch in der Therapie von Patienten mit zystischer Fibrose erfahrene Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. April 2019).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tezacaftor/ Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tezacaftor/ Ivacaftor	100 mg/ 150 mg	100 mg/ 150 mg	1 x 100 mg/ 150 mg	365	365 x 100 mg/ 150 mg
Ivacaftor	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tezacaftor/ Ivacaftor	28 FTA	6.741,40 €	1,77 €	384,42 €	6.355,21 €
Ivacaftor	56 FTA	21.337,31 €	1,77 €	1.218,00 €	20.117,54 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019

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 entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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 entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

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

Am 5. November 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tezacaftor/ Ivacaftor beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. März 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2019 statt.

Mit Schreiben vom 09. April 2019 wurde der G-BA mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom G-BA erstellte Amendment wurde dem G-BA am 25. April 2019 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Mai 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Februar 2019	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	2. April 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung; Beauftragung des G-BA mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. April 2019 30. April 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Mai 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der 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

Vom 16. Mai 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. Mai 2019 (BAnz AT 23.05.2019 B6), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tezacaftor/ Ivacaftor (zystische Fibrose mit homozygoter F508del-Mutation oder heterozygoter F508del-Mutation und einer weiteren Mutation im CFTR-Gen) wie folgt ergänzt:**

Tezacaftor/ Ivacaftor

Beschluss vom: 16. Mai 2019
In Kraft getreten am: 16. Mai 2019
BAnz AT 06.06.2019 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. Oktober 2018):

Symkevi® wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 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.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Tezacaftor/ Ivacaftor ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

- a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind.

Ausmaß des Zusatznutzens:

beträchtlicher Zusatznutzen

- b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind 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.

Ausmaß des Zusatznutzens:

geringer Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

Studie VX14-661-106: Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) vs. Placebo

Studie VX14-661- 106 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA				Placebo				TEZ/IVA vs. Placebo
Mortalität									
Es traten keine Todesfälle auf.									

Studie VX14-661- 106 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA				Placebo				TEZ/IVA vs. Placebo
	Baseline		absolute Veränderung zu Woche 24		Baseline		absolute Veränderung zu Woche 24		MWD ^{a)} [95 %-KI]; p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Hedges`g [95%-KI]
Morbidität									
FEV₁									
absolute Veränderung FEV ₁ % ^{b)}	247	59,65 (14,69)	226	3,60 (7,17)	256	60,35 (15,65)	237	-1,47 (6,38)	4,79 [3,58; 6,00]; < 0,0001
Body Mass Index (BMI)									
absolute Veränderung im BMI	248	20,96 (2,95)	237	0,19 (0,82)	256	21,12 (2,88)	245	0,12 (0,70)	0,06 [-0,08; 0,19]; 0,4127
absolute Veränderung im BMI z- Score < 20 Jahre	80	-0,58 (0,95)	76	-0,03 (0,38)	76	-0,37 (0,83)	74	-0,01 (0,31)	-0,04 [-0,15; 0,07]; 0,4713
Symptomatik- Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)- Patientenversion									
Domäne Gewichts- probleme ^{c), d)}	225	74,52 (32,47)	214	2,34 (27,59)	232	76,01 (30,77)	218	-1,22 (24,34)	0,51 [-2,89; 3,90]; 0,7695
Gastrointes- tinale Domäne ^{c)}	248	82,03 (16,22)	237	-0,52 (18,30)	256	80,47 (19,07)	244	0,82 (16,48)	-0,10 [-1,93; 1,72]; 0,9109

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 01. März 2019), sofern nicht anders indiziert.

Studie VX14-661-106 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA		Placebo		TEZ/IVA vs. Placebo
	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität					
Symptomatik- Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)- Patientenversion					
Domäne Atmungssystem Verbesserung um ≥ 4 Punkte, n (%)	248	121 (48,8)	256	87 (34)	RR ^{e)} 1,44 [1,16; 1,78]; 0,0009
Symptomatik-Pulmonale Exazerbationen					
Pulmonale Exazerbationen, n (%)	248	62 (25,0)	256	88 (34,4)	HR ^{f)} 0,64 [0,46; 0,88]; 0,0069
Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen, n (%)	248	22 (8,9)	256	28 (10,9)	HR ^{f)} 0,78 [0,45; 1,37]; 0,3878
i.v. Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen, n (%) ²	248	32 (12,9)	256	54 (21,1)	HR ^{f)} 0,55 [0,36; 0,86]; 0,0080
Studie VX14-661-106 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA		Placebo		TEZ/IVA vs. Placebo
	N	Anzahl PE (Ereignisrate/ Jahr)	N	Anzahl PE (Ereignisrate/ Jahr)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität					
Symptomatik-Pulmonale Exazerbationen					
Anzahl pulmonaler Exazerbationen (Ereignisrate/Jahr)	248	78 (0,64)	256	122 (0,97)	Rate Ratio ^{g)} 0,65 [0,48; 0,88]; 0,0054
Anzahl Hospitalisierungen aufgrund pulmonaler Exazerbationen (Ereignisrate/Jahr)	248	26 (0,21)	256	33 (0,26)	Rate Ratio ^{g)} 0,78 [0,44; 1,36]; 0,3801
i.v. Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen (Ereignisrate/Jahr) ²	248	39 (0,3)	256	74 (0,6)	Rate Ratio ^{g)} 0,53 [0,34; 0,82]; 0,0042

² Daten aus dem Amendment des G-BA (veröffentlicht am 16.05.2019)

Studie VX14-661- 106 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA				Placebo				TEZ/IVA vs. Placebo
	Baseline		absolute Veränderung zu Woche 24		Baseline		absolute Veränderung zu Woche 24		MWD ^{a)} [95 %-KI]; p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Hedges' g [95 %-KI]
Lebensqualität									
Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^{b)}- Patientenversion									
Domäne körperliches Wohlbefinden	248	77,56 (20,94)	237	2,01 (16,50)	256	78,23 (21,71)	244	-1,08 (14,78)	3,85 [1,88; 5,82]; 0,0001 0,31 [0,13; 0,49]
Domäne Vitalität ^{d)}	225	64,58 (18,59)	214	-0,61 (18,38)	232	62,25 (17,92)	218	-1,22 (15,85)	2,30 [0,10; 4,49]; 0,0401 0,16 [-0,03; 0,34]
Domäne Gefühlslage	248	82,61 (15,73)	237	-0,02 (12,01)	256	81,90 (16,18)	244	-0,37 (13,61)	0,59 [-1,02; 2,21]; 0,4714
Domäne Körperbild	248	76,30 (22,09)	237	0,05 (14,80)	256	77,47 (23,15)	244	1,68 (14,70)	-0,51 [-2,31; 1,29]; 0,5773
Domäne Essstörungen	248	89,74 (17,34)	237	-0,63 (13,64)	256	91,15 (17,06)	244	-0,84 (12,73)	1,05 [-0,59; 2,70]; 0,2094
Domäne Therapie- belastung	248	60,53 (19,69)	237	2,88 (13,77)	256	62,11 (20,02)	244	-0,68 (13,03)	3,37 [1,65; 5,10]; 0,0001 0,31 [0,14; 0,49]
Domäne subjektive Gesundheits- einschätzung ^{d)}	225	64,35 (21,36)	214	1,82 (15,66)	232	64,89 (20,33)	218	-2,60 (17,35)	3,20 [1,15; 5,24]; 0,0022 0,24 [0,05; 0,42]
Domäne Rollen- funktion ^{d)}	225	83,93 (17,02)	214	1,73 (14,04)	231	84,02 (16,79)	216	0,31 (14,15)	1,53 [-0,31; 3,37]; 0,1030
Domäne soziale Einschrän- kungen	248	72,06 (16,85)	237	0,82 (12,24)	256	73,93 (16,32)	244	-1,06 (12,21)	1,52 [0,03; 3,01]; 0,0452 0,16 [-0,01; 0,34]
SF-12²									
Physical Component	248	50,9 (6,6)	234	0,8 (5,8)	256	51,9 (6,5)	239	-0,7 (5,7)	1,5 [0,46; 2,54];

Studie VX14-661- 106 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA				Placebo				TEZ/IVA vs. Placebo
	Baseline		absolute Veränderung zu Woche 24		Baseline		absolute Veränderung zu Woche 24		MWD ^{a)} [95 %-KI]; p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Hedges'g [95%-KI]
Summary (PCS)									0,005 0,26 [0,08; 0,44]
Mental Component Summary (MCS)	248	52,7 (8,0)	234	0,3 (7,8)	256	52,1 (8,0)	239	0,0 (8,2)	0,3 [-1,15;1,75]; 0,6838

Studie VX14-661-106 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA		Placebo		TEZ/IVA vs. Placebo
	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer; [95 %-KI] p-Wert
Nebenwirkungen					
UE gesamt	251	227 (90,4)	258	245 (95,0)	-
SUE	251	31 (12,4)	258	47 (18,2)	0,68 [0,45; 1,03]; 0,0690 ⁱ⁾
Schwere UE (≥ Grad 3)	251	22 (8,8)	258	29 (11,2)	1,28 [0,76; 2,17]; 0,3524 ^{e)}
Therapieabbrüche aufgrund von UE	251	7 (2,8)	258	8 (3,1)	0,90 [0,33; 2,44]; 0,8353 ^{e)}

Studie VX14-661-106	TEZ/IVA		Placebo	
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term mit einer Inzidenz ≥ 10% in einem der Studienarme	N	n (%)	N	n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	251	157 (62,5)	258	175 (67,8)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF (PT)	251	75 (29,9)	258	96 (37,2)
Nasopharyngitis (PT)	251	42 (16,7)	258	39 (15,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)	251	142 (56,6)	258	159 (61,6)
Husten (PT)	251	66 (26,3)	258	84 (32,6)

Studie VX14-661-106	TEZ/IVA		Placebo	
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der Studienarme	N	n (%)	N	n (%)
Vermehrter Auswurf (PT)	251	36 (14,3)	258	42 (16,3)
Hämoptysis (PT)	251	26 (10,4)	258	35 (13,6)
Schmerzen im Mund- und Rachenraum (PT)	251	22 (8,8)	258	29 (11,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	251	83 (33,1)	258	89 (34,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	251	60 (23,9)	258	81 (31,4)
Pyrexie (PT)	251	28 (11,2)	258	32 (12,4)
Fatigue (PT)	251	16 (6,4)	258	31 (12,0)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	251	56 (22,3)	258	48 (18,6)
Kopfschmerzen (PT)	251	44 (17,5)	258	37 (14,3)
Untersuchungen (SOC)	251	47 (18,7)	258	75 (29,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	251	35 (13,9)	258	41 (15,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	251	30 (12,0)	258	36 (14,0)
a) LS Mean Difference basierend auf einem MMRM, siehe Nutzenbewertung b) primärer Endpunkt der Studie VX14-661-106 c) Score von 0-100; höhere Werte entsprechen einer geringeren Symptomatik d) Domäne ist nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten e) Relatives Risiko und p-Wert basierend auf generalisiertem linearem Modell mit Binominalverteilung und logarithmischer Link-Funktion, nicht adjustiert f) Hazard Ratio und p-Wert basierend auf Cox Proportional Hazard Regression g) Rate Ratio und p-Wert basierend auf negativem Binominalregressionsmodell h) Score von 0-100; höhere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität i) eigene Berechnung, siehe Nutzenbewertung				
Verwendete Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CF: Zystische Fibrose; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; FEV ₁ %: Prozentwert des vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PE: pulmonale Exazerbationen; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: System Organ Class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; vs.: versus				

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

- b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation sind 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.

Studie VX14-661-108: Tezacaftor/lvacaftor (TEZ/IVA) vs. Placebo

Studie VX14-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA					Placebo					TEZ/IVA vs. Placebo
Mortalität											
Es traten keine Todesfälle auf.											

Studie VX14-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA					Placebo					TEZ/IVA vs. Placebo
	Baseline		Woche 4 und 8			Baseline		Woche 4 und 8			
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	Hedges' g [95 %-KI]
Morbidität											
FEV₁^{b)}											
absolute Veränder- ung FEV ₁ %	161	62,1 (14,7)	159	68,5 (15,9)	6,4 (0,5)	161	62,2 (14,3)	160	61,7 (14,1)	-0,3 (0,5)	6,7 [5,5; 7,8]; < 0,0001
Body Mass Index (BMI)											
absolute Veränder- ung im BMI	161	24,1 (4,7)	160	n.b.	0,3 (0,1)	161	24,6 (5,4)	161	n.b.	0,2 (0,1)	0,2 [-0,001; 0,3]; 0,0519
absolute Veränder- ung im BMI z-Score < 20 Jahre Woche 8	28	-0,33 (1,42)	28	0,23 (0,44)	-	29	-0,05 (1,35)	28	-0,03 (0,23)	-	-

³ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 01. März 2019), sofern nicht anders indiziert.

Studie VX14-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA					Placebo					TEZ/IVA vs. Placebo
	Baseline		Woche 4 und 8			Baseline		Woche 4 und 8			MWD ^{a)} [95 %-KI]; p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	Hedges' g [95 %-KI]
Symptomatik- Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)- Patientenversion											
Domäne Gewichts- probleme ^{c)} ^{d)}	155	87,1 (24,7)	155	91,3 (17,1)	4,1 (1,2)	156	87,8 (21,8)	155	88,1 (21,7)	0,5 (1,2)	3,6 [0,4; 6,7]; 0,0265 0,2 [0,0; 0,5]
Gastro- intestinale Domäne ^{e)}	161	84,2 (16,5)	161	83,6 (17,4)	-0,6 (0,9)	161	83,6 (17,1)	160	85,8 (15,2)	1,9 (0,9)	-2,6 [-4,8; -0,4]; 0,0227 -0,2 [-0,5; - 0,02]
Studie VX14-661-108 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA				Placebo				TEZ/IVA vs. Placebo		
	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)			N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)			Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		
Morbidität											
Symptomatik- Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)- Patientenversion											
Domäne Atmungssystem Verbesserung um ≥ 4 Punkte, n (%)	161	111 (68,9)			161	56 (34,8)			RR ^{e)} 1,9 [1,5; 2,4]; < 0,0001		
Symptomatik-Pulmonale Exazerbationen											
Pulmonale Exazerbationen, n (%)	161	11 (6,8)			161	19 (11,8)			HR ^{f)} 0,5 [0,3; 1,2]; 0,1096		
Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen, n (%)	161	3 (1,9)			161	5 (3,1)			HR ^{f)} 0,6 [0,1; 2,4]; 0,4547		
i.v. Antibiotika- therapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen, n (%) ⁴	161	4 (2,5)			161	9 (5,6)			HR ^{f)} 0,41 [0,12; 1,33]; 0,1379		

⁴ Daten aus dem Amendment des G-BA (veröffentlicht am 16.05.2019)

Studie VX14-661- 108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA					Placebo					TEZ/IVA vs. Placebo
	Baseline		Woche 4 und 8			Baseline		Woche 4 und 8			MWD ^{a)} [95 %-KI]; p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	Hedges g [95 %-KI]
Lebensqualität											
Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^{b)}- Patientenversion											
Domäne körperliches Wohlbefinden	161	73,3 (22,3)	161	76,7 (21,7)	3,8 (1,1)	161	70,2 (23,0)	160	67,6 (24,6)	-2,9 (1,1)	6,8 [4,0; 9,5]; < 0,0001 0,5 [0,3; 0,7]
Domäne Vitalität ^{d)}	155	60,5 (17,7)	155	65,4 (17,6)	5,4 (1,1)	156	59,2 (19,9)	155	57,0 (19,9)	-2,5 (1,1)	7,9 [5,2; 10,5]; < 0,0001 0,6 [0,3; 0,8]
Domäne Gefühlslage	161	82,0 (15,8)	161	83,5 (15,0)	1,8 (0,7)	161	80,2 (15,9)	160	79,6 (15,7)	-0,8 (0,7)	2,5 [0,8; 4,2]; 0,0036 0,3 [0,1; 0,5]
Domäne Körperbild	161	82,9 (17,3)	161	85,8 (16,5)	2,1 (0,8)	161	84,1 (18,0)	161	84,0 (17,6)	-0,03 (0,8)	2,2 [0,5; 3,9]; 0,0123 0,2 [0,0; 0,4]
Domäne Essstörungen	161	93,0 (14,5)	161	92,4 (14,2)	-0,8 (0,8)	161	93,4 (12,9)	160	91,1 (14,6)	-2,2 (0,8)	1,4 [-0,5; 3,4]; 0,1560
Domäne Therapiebelastung	161	64,0 (21,8)	161	67,0 (21,8)	2,5 (0,9)	161	62,7 (21,8)	161	62,2 (22,2)	-0,3 (0,9)	2,9 [0,9; 4,9]; 0,0056 0,2 [0,0; 0,5]
Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung ^{d)}	155	65,9 (20,6)	155	71,3 (19,1)	6,1 (1,0)	156	63,9 (21,4)	156	61,4 (21,0)	-2,8 (1,0)	8,9 [6,7; 11,2]; <0,0001 0,7 [0,5; 1,0]
Domäne Rollenfunktion ^{d)}	155	83,9 (16,6)	155	84,5 (17,2)	0,7 (1,0)	156	83,0 (16,2)	155	80,3 (17,9)	-2,5 (1,0)	3,1 [0,8; 5,5]; 0,0086 0,3 [0,0; 0,5]
Domäne soziale Einschränkungen	161	69,9 (17,7)	161	73,0 (16,7)	3,1 (0,8)	161	67,4 (18,3)	161	67,7 (18,1)	0,3 (0,8)	2,8 [1,0; 4,6]; 0,0021 0,3 [0,1; 0,5]
SF-12											
Physical Compo-	160	50,0 (7,8)	160	n.b.	1,4 (0,4)	159	49,6 (7,2)	158	n.b.	-1,0 (0,4)	2,4 [1,5; 3,3];

Studie VX14-661- 108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA					Placebo					TEZ/IVA vs. Placebo
	Baseline		Woche 4 und 8			Baseline		Woche 4 und 8			MWD ^{a)} [95 %-KI]; p-Wert
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	Hedges' g [95 %-KI]
ment Summary (PCS)											< 0,0001 0,5 [0,3; 0,7]
Mental Compo- nent Summary (MCS)	160	52,6 (7,1)	160	n.b.	0,7 (0,4)	159	51,6 (9,0)	158	n.b.	-0,7 (0,4)	1,3 [0,3; 2,4]; 0,0113 0,2 [0,0; 0,5]

Studie VX14-661-108 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA		Placebo		TEZ/IVA vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UE gesamt	162	117 (72,2)	162	126 (77,8)	-
SUE	162	8 (4,9)	162	14 (8,6)	0,6 [0,2; 1,3]; 0,1889 ^{h)}
Schwere UE (≥ Grad 3)	162	4 (2,5)	162	9 (5,6)	0,4 [0,1; 1,4]; 0,1571 ^{e)}
Therapieabbrüche aufgrund von UE	162	0	162	1 (0,6)	0,0 [0,0; -]; 0,9843 ^{e)}
Studie VX14-661-108	TEZ/IVA		Placebo		TEZ/IVA vs. Placebo
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term mit einer Inzidenz ≥ 10% in einem der Studienarme	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)	162	58 (35,8)	162	73 (45,1)	0,8 [0,6; 0,997]; 0,0471 ^{e)}
Husten (PT)	162	23 (14,2)	162	30 (18,5)	n.b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	162	57 (35,2)	162	63 (38,9)	0,9 [0,7; 1,2]; 0,6218 ^{e)}
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF (PT)	162	21 (13,0)	162	31 (19,1)	n.b.

Studie VX14-661-108	TEZ/IVA		Placebo		TEZ/IVA vs. Placebo
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der Studienarme					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	162	37 (22,8)	162	32 (19,8)	1,1 [0,7; 1,7]; 0,5690 ^{e)}
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	162	30 (18,5)	162	19 (11,7)	1,5 [0,9; 2,6]; 0,1013 ^{e)}
Kopfschmerzen (PT)	162	19 (11,7)	162	13 (8,0)	n.b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	162	26 (16,0)	162	32 (19,8)	0,8 [0,5; 1,3]; 0,3449 ^{e)}
Untersuchungen (SOC)	162	17 (10,5)	162	28 (17,3)	0,6 [0,3; 1,1]; 0,0772 ^{h)}
<p>a) LS Mean Difference basierend auf einem Mixed-Effects-Modell, siehe Nutzenbewertung</p> <p>b) Primärer Endpunkt der Studie VX14-661-108</p> <p>c) Score von 0-100; höhere Werte entsprechen einer geringeren Symptomatik</p> <p>d) Domäne ist nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten</p> <p>e) Relatives Risiko und p-Wert basierend auf generalisiertem linearem Modell mit Binominalverteilung</p> <p>f) Hazard Ratio und p-Wert basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell</p> <p>g) Score von 0-100; höhere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität</p> <p>h) eigene Berechnung, siehe Nutzenbewertung</p> <p>Verwendete Abkürzungen:</p> <p>BMI: Body Mass Index; CF: Zystische Fibrose; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; FEV₁%: Prozentwert des vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MWD: Mittelwertsdifferenz; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n.b.: nicht berechnet; PE: pulmonale Exazerbationen; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-12: Short Form 12; SOC: System Organ Class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; vs.: versus</p>					

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

- a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind.
ca. 2400 Patienten

- b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation sind 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.

ca. 200-300 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 Symkevi® (Wirkstoff: Tezacaftor/ Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. April 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tezacaftor/ Ivacaftor darf nur durch in der Therapie von Patienten mit zystischer Fibrose erfahrene Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tezacaftor/ Ivacaftor	82.844,70 €
Ivacaftor	131.123,25 €
Gesamt:	213.967,95 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation sind 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.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tezacaftor/ Ivacaftor	82.844,70 €
Ivacaftor	131.123,25 €
Gesamt:	213.967,95 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. Mai 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Tezacaftor/Ivacaftor**

Vom 16. Mai 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. Mai 2019 (BAnz AT 23.05.2019 B6), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Tezacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose mit homozygoter *F508del*-Mutation oder heterozygoter *F508del*-Mutation und einer weiteren Mutation im CFTR-Gen) wie folgt ergänzt:

Tezacaftor/Ivacaftor

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. Oktober 2018):

Symkevi® wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 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.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Tezacaftor/Ivacaftor ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

- a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind.

Ausmaß des Zusatznutzens:
beträchtlicher Zusatznutzen

- b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind 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.

Ausmaß des Zusatznutzens:
geringer Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind.

Studie VX14-661-106: Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) vs. Placebo

Studie VX14-661-106 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA	Placebo	TEZ/IVA vs. Placebo
Mortalität			
Es traten keine Todesfälle auf.			

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. März 2019), sofern nicht anders indiziert.



Studie VX14-661-106 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA				Placebo				TEZ/IVA vs. Placebo
	Baseline		absolute Veränderung zu Woche 24		Baseline		absolute Veränderung zu Woche 24		MWD ^a [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	

Morbidität

FEV₁

absolute Veränderung FEV ₁ % ^b	247	59,65 (14,69)	226	3,60 (7,17)	256	60,35 (15,65)	237	-1,47 (6,38)	4,79 [3,58; 6,00]; < 0,0001
---	-----	------------------	-----	----------------	-----	------------------	-----	-----------------	-----------------------------------

Body Mass Index (BMI)

absolute Veränderung im BMI	248	20,96 (2,95)	237	0,19 (0,82)	256	21,12 (2,88)	245	0,12 (0,70)	0,06 [-0,08; 0,19]; 0,4127
absolute Veränderung im BMI z-Score < 20 Jahre	80	-0,58 (0,95)	76	-0,03 (0,38)	76	-0,37 (0,83)	74	-0,01 (0,31)	-0,04 [-0,15; 0,07]; 0,4713

Symptomatik – Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) – Patientenversion

Domäne Gewichtsprobleme ^{c, d}	225	74,52 (32,47)	214	2,34 (27,59)	232	76,01 (30,77)	218	-1,22 (24,34)	0,51 [-2,89; 3,90]; 0,7695
Gastrointestinale Domäne ^c	248	82,03 (16,22)	237	-0,52 (18,30)	256	80,47 (19,07)	244	0,82 (16,48)	-0,10 [-1,93; 1,72]; 0,9109

Studie VX14-661-106 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA		Placebo		TEZ/IVA vs. Placebo
	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert

Morbidität

Symptomatik – Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) – Patientenversion

Domäne Atmungs- system Verbesserung um ≥ 4 Punkte, n (%)	248	121 (48,8)	256	87 (34)	RR ^e 1,44 [1,16; 1,78]; 0,0009
--	-----	------------	-----	---------	---

Symptomatik-Pulmonale Exazerbationen

Pulmonale Exazerba- tionen, n (%)	248	62 (25,0)	256	88 (34,4)	HR ^f 0,64 [0,46; 0,88]; 0,0069
Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen, n (%)	248	22 (8,9)	256	28 (10,9)	HR ^f 0,78 [0,45; 1,37]; 0,3878
i.v. Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen, n (%) ²	248	32 (12,9)	256	54 (21,1)	HR ^f 0,55 [0,36; 0,86]; 0,0080

² Daten aus dem Amendment des G-BA (veröffentlicht am 16. Mai 2019)



Studie VX14-661-106 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA		Placebo		TEZ/IVA vs. Placebo
	N	Anzahl PE (Ereignisrate/Jahr)	N	Anzahl PE (Ereignisrate/Jahr)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität					
<i>Symptomatik-Pulmonale Exazerbationen</i>					
Anzahl pulmonaler Exazerbationen (Ereignisrate/Jahr)	248	78 (0,64)	256	122 (0,97)	Rate Ratio ^g 0,65 [0,48; 0,88]; 0,0054
Anzahl Hospitalisierungen aufgrund pulmonaler Exazerbationen (Ereignisrate/Jahr)	248	26 (0,21)	256	33 (0,26)	Rate Ratio ^g 0,78 [0,44; 1,36]; 0,3801
i.v. Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen (Ereignisrate/Jahr) ²	248	39 (0,3)	256	74 (0,6)	Rate Ratio ^g 0,53 [0,34; 0,82]; 0,0042

Studie VX14-661-106 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA				Placebo				TEZ/IVA vs. Placebo
	Baseline		absolute Veränderung zu Woche 24		Baseline		absolute Veränderung zu Woche 24		MWD ^a [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	

Lebensqualität

Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^h – Patientenversion

Domäne körperliches Wohlbefinden	248	77,56 (20,94)	237	2,01 (16,50)	256	78,23 (21,71)	244	-1,08 (14,78)	3,85 [1,88; 5,82]; 0,0001 0,31 [0,13; 0,49]
Domäne Vitalität ^d	225	64,58 (18,59)	214	-0,61 (18,38)	232	62,25 (17,92)	218	-1,22 (15,85)	2,30 [0,10; 4,49]; 0,0401 0,16 [-0,03; 0,34]
Domäne Gefühlslage	248	82,61 (15,73)	237	-0,02 (12,01)	256	81,90 (16,18)	244	-0,37 (13,61)	0,59 [-1,02; 2,21]; 0,4714
Domäne Körperbild	248	76,30 (22,09)	237	0,05 (14,80)	256	77,47 (23,15)	244	1,68 (14,70)	-0,51 [-2,31; 1,29]; 0,5773
Domäne Essstörungen	248	89,74 (17,34)	237	-0,63 (13,64)	256	91,15 (17,06)	244	-0,84 (12,73)	1,05 [-0,59; 2,70]; 0,2094
Domäne Therapiebelastung	248	60,53 (19,69)	237	2,88 (13,77)	256	62,11 (20,02)	244	-0,68 (13,03)	3,37 [1,65; 5,10]; 0,0001 0,31 [0,14; 0,49]
Domäne subjektive Ge- sundheitseinschätzung ^d	225	64,35 (21,36)	214	1,82 (15,66)	232	64,89 (20,33)	218	-2,60 (17,35)	3,20 [1,15; 5,24]; 0,0022 0,24 [0,05; 0,42]



Studie VX14-661-106 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA				Placebo				TEZ/IVA vs. Placebo
	Baseline		absolute Veränderung zu Woche 24		Baseline		absolute Veränderung zu Woche 24		MWD ^a [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	
Domäne Rollenfunktion ^d	225	83,93 (17,02)	214	1,73 (14,04)	231	84,02 (16,79)	216	0,31 (14,15)	1,53 [-0,31; 3,37]; 0,1030
Domäne soziale Einschränkungen	248	72,06 (16,85)	237	0,82 (12,24)	256	73,93 (16,32)	244	-1,06 (12,21)	1,52 [0,03; 3,01]; 0,0452 0,16 [-0,01; 0,34]

SF-12²

Physical Component Summary (PCS)	248	50,9 (6,6)	234	0,8 (5,8)	256	51,9 (6,5)	239	-0,7 (5,7)	1,5 [0,46; 2,54]; 0,005 0,26 [0,08; 0,44]
Mental Component Summary (MCS)	248	52,7 (8,0)	234	0,3 (7,8)	256	52,1 (8,0)	239	0,0 (8,2)	0,3 [-1,15; 1,75]; 0,6838

Studie VX14-661-106 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA		Placebo		TEZ/IVA vs. Placebo
	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UE gesamt	251	227 (90,4)	258	245 (95,0)	-
SUE	251	31 (12,4)	258	47 (18,2)	0,68 [0,45; 1,03]; 0,0690 ^f
Schwere UE (≥ Grad 3)	251	22 (8,8)	258	29 (11,2)	1,28 [0,76; 2,17]; 0,3524 ^e
Therapieabbrüche auf- grund von UE	251	7 (2,8)	258	8 (3,1)	0,90 [0,33; 2,44]; 0,8353 ^e

Studie VX14-661-106	TEZ/IVA		Placebo	
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term mit einer Inzidenz ≥ 10 % in einem der Studienarme	N	n (%)	N	n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	251	157 (62,5)	258	175 (67,8)
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF (PT)	251	75 (29,9)	258	96 (37,2)
Nasopharyngitis (PT)	251	42 (16,7)	258	39 (15,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)	251	142 (56,6)	258	159 (61,6)
Husten (PT)	251	66 (26,3)	258	84 (32,6)
Vermehrter Auswurf (PT)	251	36 (14,3)	258	42 (16,3)
Hämoptysis (PT)	251	26 (10,4)	258	35 (13,6)
Schmerzen im Mund- und Rachenraum (PT)	251	22 (8,8)	258	29 (11,2)



Studie VX14-661-106 MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term mit einer Inzidenz \geq 10 % in einem der Studienarme	TEZ/IVA		Placebo	
	N	n (%)	N	n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	251	83 (33,1)	258	89 (34,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	251	60 (23,9)	258	81 (31,4)
Pyrexie (PT)	251	28 (11,2)	258	32 (12,4)
Fatigue (PT)	251	16 (6,4)	258	31 (12,0)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	251	56 (22,3)	258	48 (18,6)
Kopfschmerzen (PT)	251	44 (17,5)	258	37 (14,3)
Untersuchungen (SOC)	251	47 (18,7)	258	75 (29,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	251	35 (13,9)	258	41 (15,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)	251	30 (12,0)	258	36 (14,0)

- a: LS Mean Difference basierend auf einem MMRM, siehe Nutzenbewertung
- b: primärer Endpunkt der Studie VX14-661-106
- c: Score von 0 – 100; höhere Werte entsprechen einer geringeren Symptomatik
- d: Domäne ist nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten
- e: Relatives Risiko und p-Wert basierend auf generalisiertem linearem Modell mit Binominalverteilung und logarithmischer Link-Funktion, nicht adjustiert
- f: Hazard Ratio und p-Wert basierend auf Cox Proportional Hazard Regression
- g: Rate Ratio und p-Wert basierend auf negativem Binominalregressionsmodell
- h: Score von 0 – 100; höhere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität
- i: eigene Berechnung, siehe Nutzenbewertung

Verwendete Abkürzungen:

BMI: Body Mass Index; CF: Zystische Fibrose; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; FEV₁ %: Prozentwert des vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MMRM: Mixed Model for Repeated Measurement; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PE: pulmonale Exazerbationen; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: System Organ Class; (S)JE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; vs.: versus

Studienergebnisse nach Endpunkten:³

- b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind 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.

Studie VX14-661-108: Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) vs. Placebo

Studie VX14-661-108 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA	Placebo	TEZ/IVA vs. Placebo
--	---------	---------	------------------------

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Studie VX14-661-108 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA					Placebo					TEZ/IVA vs. Placebo MWD ^a [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	Baseline		Woche 4 und 8			Baseline		Woche 4 und 8			
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	

Morbidität

FEV₁^b

absolute Veränderung FEV ₁ %	161	62,1 (14,7)	159	68,5 (15,9)	6,4 (0,5)	161	62,2 (14,3)	160	61,7 (14,1)	-0,3 (0,5)	6,7 [5,5; 7,8]; < 0,0001
--	-----	----------------	-----	----------------	--------------	-----	----------------	-----	----------------	---------------	--------------------------------

³ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. März 2019), sofern nicht anders indiziert.



Studie VX14-661-108 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA					Placebo					TEZ/IVA vs. Placebo
	Baseline		Woche 4 und 8			Baseline		Woche 4 und 8			MWD ^a [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	
<i>Body Mass Index (BMI)</i>											
absolute Veränderung im BMI	161	24,1 (4,7)	160	n. b.	0,3 (0,1)	161	24,6 (5,4)	161	n. b.	0,2 (0,1)	0,2 [-0,001; 0,3]; 0,0519
absolute Veränderung im BMI z-Score < 20 Jahre Woche 8	28	-0,33 (1,42)	28	0,23 (0,44)	-	29	-0,05 (1,35)	28	-0,03 (0,23)	-	-
<i>Symptomatik – Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) – Patientenversion</i>											
Domäne Gewichtsprobleme ^{c, d}	155	87,1 (24,7)	155	91,3 (17,1)	4,1 (1,2)	156	87,8 (21,8)	155	88,1 (21,7)	0,5 (1,2)	3,6 [0,4; 6,7]; 0,0265 0,2 [0,0; 0,5]
Gastrointestinale Domäne ^c	161	84,2 (16,5)	161	83,6 (17,4)	-0,6 (0,9)	161	83,6 (17,1)	160	85,8 (15,2)	1,9 (0,9)	-2,6 [-4,8; -0,4]; 0,0227 -0,2 [-0,5; -0,02]
Studie VX14-661-108 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA				Placebo				TEZ/IVA vs. Placebo		
	N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)			N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)			Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert		
<i>Morbidität</i>											
<i>Symptomatik – Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) – Patientenversion</i>											
Domäne Atmungssys- tem Verbesserung um ≥ 4 Punkte, n (%)	161	111 (68,9)			161	56 (34,8)			RR ^e 1,9 [1,5; 2,4]; < 0,0001		
<i>Symptomatik – Pulmonale Exazerbationen</i>											
Pulmonale Exazerba- tionen, n (%)	161	11 (6,8)			161	19 (11,8)			HR ^f 0,5 [0,3; 1,2]; 0,1096		
Hospitalisierung auf- grund pulmonaler Exazerbationen, n (%)	161	3 (1,9)			161	5 (3,1)			HR ^f 0,6 [0,1; 2,4]; 0,4547		
i.v. Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen, n (%) ⁴	161	4 (2,5)			161	9 (5,6)			HR ^f 0,41 [0,12; 1,33]; 0,1379		

⁴ Daten aus dem Amendment des G-BA (veröffentlicht am 16. Mai 2019)



Studie VX14-661-108 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA					Placebo					TEZ/IVA vs. Placebo
	Baseline		Woche 4 und 8			Baseline		Woche 4 und 8			MWD ^a [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	
Lebensqualität											
<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^g – Patientenversion</i>											
Domäne körperliches Wohlbefinden	161	73,3 (22,3)	161	76,7 (21,7)	3,8 (1,1)	161	70,2 (23,0)	160	67,6 (24,6)	-2,9 (1,1)	6,8 [4,0; 9,5]; < 0,0001 0,5 [0,3; 0,7]
Domäne Vitalität ^d	155	60,5 (17,7)	155	65,4 (17,6)	5,4 (1,1)	156	59,2 (19,9)	155	57,0 (19,9)	-2,5 (1,1)	7,9 [5,2; 10,5]; < 0,0001 0,6 [0,3; 0,8]
Domäne Gefühlslage	161	82,0 (15,8)	161	83,5 (15,0)	1,8 (0,7)	161	80,2 (15,9)	160	79,6 (15,7)	-0,8 (0,7)	2,5 [0,8; 4,2]; 0,0036 0,3 [0,1; 0,5]
Domäne Körperbild	161	82,9 (17,3)	161	85,8 (16,5)	2,1 (0,8)	161	84,1 (18,0)	161	84,0 (17,6)	-0,03 (0,8)	2,2 [0,5; 3,9]; 0,0123 0,2 [0,0; 0,4]
Domäne Essstörungen	161	93,0 (14,5)	161	92,4 (14,2)	-0,8 (0,8)	161	93,4 (12,9)	160	91,1 (14,6)	-2,2 (0,8)	1,4 [-0,5; 3,4]; 0,1560
Domäne Therapiebelastung	161	64,0 (21,8)	161	67,0 (21,8)	2,5 (0,9)	161	62,7 (21,8)	161	62,2 (22,2)	-0,3 (0,9)	2,9 [0,9; 4,9]; 0,0056 0,2 [0,0; 0,5]
Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung ^d	155	65,9 (20,6)	155	71,3 (19,1)	6,1 (1,0)	156	63,9 (21,4)	156	61,4 (21,0)	-2,8 (1,0)	8,9 [6,7; 11,2]; < 0,0001 0,7 [0,5; 1,0]
Domäne Rollenfunktion ^d	155	83,9 (16,6)	155	84,5 (17,2)	0,7 (1,0)	156	83,0 (16,2)	155	80,3 (17,9)	-2,5 (1,0)	3,1 [0,8; 5,5]; 0,0086 0,3 [0,0; 0,5]
Domäne soziale Einschränkungen	161	69,9 (17,7)	161	73,0 (16,7)	3,1 (0,8)	161	67,4 (18,3)	161	67,7 (18,1)	0,3 (0,8)	2,8 [1,0; 4,6]; 0,0021 0,3 [0,1; 0,5]
SF-12											
Physical Component Summary (PCS)	160	50,0 (7,8)	160	n. b.	1,4 (0,4)	159	49,6 (7,2)	158	n. b.	-1,0 (0,4)	2,4 [1,5; 3,3]; < 0,0001 0,5 [0,3; 0,7]



Studie VX14-661-108 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA					Placebo					TEZ/IVA vs. Placebo
	Baseline		Woche 4 und 8			Baseline		Woche 4 und 8			MWD ^a [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	LS Mean (SE)	
Mental Component Summary (MCS)	160	52,6 (7,1)	160	n. b.	0,7 (0,4)	159	51,6 (9,0)	158	n. b.	-0,7 (0,4)	1,3 [0,3; 2,4]; 0,0113 0,2 [0,0; 0,5]

Studie VX14-661-108 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA			Placebo			TEZ/IVA vs. Placebo
	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen							
UE gesamt	162	117 (72,2)		162	126 (77,8)		-
SUE	162	8 (4,9)		162	14 (8,6)		0,6 [0,2; 1,3]; 0,1889 ^h
Schwere UE (≥ Grad 3)	162	4 (2,5)		162	9 (5,6)		0,4 [0,1; 1,4]; 0,1571 ^e
Therapieabbrüche auf- grund von UE	162	0		162	1 (0,6)		0,0 [0,0; -]; 0,9843 ^e

Studie VX14-661-108	TEZ/IVA		Placebo		TEZ/IVA vs. Placebo
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term mit einer Inzidenz ≥ 10 % in einem der Studienarme	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und des Mediastinums (SOC)	162	58 (35,8)	162	73 (45,1)	0,8 [0,6; 0,997]; 0,0471 ^e
Husten (PT)	162	23 (14,2)	162	30 (18,5)	n. b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	162	57 (35,2)	162	63 (38,9)	0,9 [0,7; 1,2]; 0,6218 ^e
Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF (PT)	162	21 (13,0)	162	31 (19,1)	n. b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	162	37 (22,8)	162	32 (19,8)	1,1 [0,7; 1,7]; 0,5690 ^e
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	162	30 (18,5)	162	19 (11,7)	1,5 [0,9; 2,6]; 0,1013 ^e
Kopfschmerzen (PT)	162	19 (11,7)	162	13 (8,0)	n. b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verabreichungsort (SOC)	162	26 (16,0)	162	32 (19,8)	0,8 [0,5; 1,3]; 0,3449 ^e
Untersuchungen (SOC)	162	17 (10,5)	162	28 (17,3)	0,6 [0,3; 1,1]; 0,0772 ^h

a: LS Mean Difference basierend auf einem Mixed-Effects-Modell, siehe Nutzenbewertung

b: Primärer Endpunkt der Studie VX14-661-108

c: Score von 0 – 100; höhere Werte entsprechen einer geringeren Symptomatik

d: Domäne ist nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten

e: Relatives Risiko und p-Wert basierend auf generalisiertem linearem Modell mit Binominalverteilung



- f: Hazard Ratio und p-Wert basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell
 g: Score von 0 – 100; höhere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität
 h: eigene Berechnung, siehe Nutzenbewertung

Verwendete Abkürzungen:

BMI: Body Mass Index; CF: Zystische Fibrose; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; FEV₁ %: Prozentwert des vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumens; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MWD: Mittelwertsdifferenz; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechnet; PE: pulmonale Exazerbationen; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-12: Short Form 12; SOC: System Organ Class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; vs.: versus

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

- a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind:

ca. 2 400 Patienten

- b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind 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.

ca. 200 bis 300 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 Symkevi® (Wirkstoff: Tezacaftor/Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. April 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor darf nur durch in der Therapie von Patienten mit zystischer Fibrose erfahrene Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tezacaftor/Ivacaftor	82 844,70 €
Ivacaftor	131 123,25 €
Gesamt	213 967,95 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die *F508del*-Mutation sind 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.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Tezacaftor/Ivacaftor	82 844,70 €
Ivacaftor	131 123,25 €
Gesamt	213 967,95 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. Mai 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Mai 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Tezacaftor/ Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose 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.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 5. November 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Tezacaftor/ Ivacaftor eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. März 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 25. April 2019 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

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

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzens des Arzneimittels"

2.1.2 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 Patienten-gruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.1.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tezacaftor/Ivacaftor](#)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tezacaftor/Ivacaftor

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tezacaftor/Ivacaftor
- **Handelsname:** Symkevi®
- **Therapeutisches Gebiet:** Zystische Fibrose (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-408)

- [Modul 1 \(700,5 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2797/2018-11-02_Modul1_Tezacaftor-Ivacaftor.pdf)
- [Modul 2 \(570,4 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2798/2018-11-02_Modul2_Tezacaftor-Ivacaftor.pdf)
- [Modul 3A \(1,1 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2799/2018-11-02_Modul3A_Tezacaftor-Ivacaftor.pdf)
- [Modul 3B \(1,1 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2800/2018-11-02_Modul3B_Tezacaftor-Ivacaftor.pdf)

- **Modul 4A (7,5 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2801/2018-11-02_Modul4A_Tezacaftor-Ivacaftor.pdf)
- **Modul 4B (3,9 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2802/2018-11-02_Modul4B_Tezacaftor_Ivacaftor.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2019 veröffentlicht:

- **Nutzenbewertung G-BA: AWG A (1,5 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2803/2018-12-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408_Teil-A.pdf)
- **Nutzenbewertung G-BA: AWG B (1,9 MB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2804/2018-12-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408_Teil-B.pdf)
- **Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG (205,2 kB, PDF)**
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2805/2018-12-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408_Teil-C.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2019
- Mündliche Anhörung: 08.04.2019
Bitte melden Sie sich bis zum 01.04.2019 per E-Mail
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word (155,5 kB, Word)**
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

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 Ärztgesellschaften 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 **22.03.2019** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)

einreichbar: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Tezacaftor%2Fivacaftor%20-%202018-12-01-D-408>) mit

Betreffzeile *Stellungnahme - Tezacaftor/Ivacaftor - 2018-12-01-D-408*). 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

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 08.04.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.04.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) (als RSS-Feed)

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.04.2019 um 15:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited	21.03.2019
Prof. Dr. Dr. Tümmler, Medizinische Hochschule Hannover	19.03.2019
PD Dr. Mainz (ab April Prof.), Uni Jena	20.03.2019
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	21.03.2019
Dr. Sutharsan, Universitätsmedizin Essen	21.03.2019
Dr. Nährig, Universität München	22.03.2019
vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2019
BIO Deutschland e. V.	22.03.2019

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 (Europe) Limited						
Zinggeler, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bönisch, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schmeding, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Banik, Hr.	nein	ja	ja	nein	nein	ja
Prof. Dr. Dr. Tümmler, Medizinische Hochschule Hannover						
Tümmler, Hr. Prof. Dr. Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Wilken, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Pirmin Meyer, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa - Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
BIO Deutschland e. V.						
Kahnert, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Tyler-Weisshaupt, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals

Datum	21. März 2019
Stellungnahme zu	Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor (Symkevi® plus Kalydeco®)
Stellungnahme von	Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf die beiden zusammengehörigen Verfahren 2018-12-01 D-408 und D-417 des Arzneimittelregimes Symkevi® plus Kalydeco®, für das der G-BA eine inhaltlich identische Nutzenbewertung vorgelegt hat. Separate Aspekte für eine Stellungnahme ergeben sich somit nicht, weshalb diese zusammengefasste Form gewählt wurde.</p> <p>Die allgemeinen Anmerkungen beziehen sich auf beide Anwendungsgebiete A und B.</p> <p>In der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten wird jeweils darauf hingewiesen, auf welches Anwendungsgebiet sich ein Thema bezieht.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Bewertung der Patientenrelevanz des Endpunktes FEV₁% durch den G-BA:</p> <p>Auf die Bewertung des Endpunkts FEV₁% durch den G-BA in beiden Anwendungsgebieten (AWG) A und B als nicht patientenrelevant soll in dieser Stellungnahme noch einmal eingegangen werden. Die Veränderung der Lungenfunktion, gemessen anhand des FEV₁%, ist weithin als zentraler Parameter für klinischen Nutzen bei CF anerkannt und aus Sicht von Vertex ein für die Patienten relevanter Parameter.</p> <p>Der G-BA hat für CF in dieser Nutzenbewertung für beide AWG A und B FEV₁% erstmalig als nicht patientenrelevant bewertet. Seit 2012 hat der G-BA dies in verschiedenen bisher durchgeführten Nutzenbewertungen kontrovers gesehen und noch im August 2018 eingeschätzt, dass „unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%“ bestehen (1). Auch in der Nutzenbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor in der dem hier bewerteten AWG A entsprechenden Indikation für Patienten ab 12 Jahren,</p>	<p>a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind</p> <p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Die absolute Veränderung des FEV₁% zu Woche 24 betrug in der Studie 106 im Mittel +3,60% im TEZ/IVA-Arm und -1,47% im Kontrollarm. In der Studie 106 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt (MWD [95%-KI]: 4,79 [3,58; 6,00]; p < 0,0001).</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind, hat der G-BA das FEV₁% als Endpunkt mit „unklarer Relevanz“ (2) bewertet.</p> <p>Seit diesen Einschätzungen sind keine neueren Erkenntnisse bekannt, die zu dieser Herabstufung der Patientenrelevanz-Einschätzung geführt haben könnten. Genauso wenig gibt es keine über die in Abschnitt 4.5.4, Modul 4, AWG A aufgeführten zahlreichen Publikationen zur Patientenrelevanz dieses Lungenfunktionsparameters neuen Publikationen.</p> <p>Daher ist nicht erkennbar, weshalb der G-BA diese (gegenüber vorhergehenden Nutzenbewertungsverfahren zur Indikation der zystischen Fibrose (<i>cystic fibrosis</i>, CF, Mukoviszidose)) abweichende Bewertung der Patientenrelevanz des FEV₁% hier erstmalig vornimmt. Vertex bittet im Rahmen dieser Stellungnahme darum, diese Einschätzung zu überprüfen.</p> <p>Kurz seien im Folgenden noch einmal einige Kernargumente für die Begründung der Patientenrelevanz des FEV₁% zusammengefasst (ergänzend zu den Ausführungen im Abschnitt 4.5.4 der Module 4 A und B).</p> <p>Lunge und Atmung:</p> <p>Die Lunge ist notwendiger Bestandteil unseres Atmens, und die Atmung ist grundlegend für menschliches Leben. Mit schlechterer Lungenfunktion können Menschen lediglich eingeschränkter leben, ohne Lungenfunktion können Menschen nicht leben. Aufgrund dessen ist die Patientenrelevanz der Lungenfunktion zunächst prinzipiell direkt gegeben, derart, dass die Lungenfunktion kausal die Morbidität und Mortalität beeinflusst.</p> <p>Messung:</p>	<p>des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind 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</p> <p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde als absolute Veränderung über 4 und 8 Wochen Behandlung gemessen. Die absolute Veränderung des FEV₁% zu Woche 4 und 8 betrug in der Studie 108 im Mittel +6,4% im TEZ/IVA-Arm und -0,3% im Kontrollarm. In der Studie 108 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt (MWD [95%-KI]: 6,7 [5,5; 7,8]; p < 0,0001).</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Spirometrie ist die relevante Methode, um die Lungenfunktion zu beurteilen (3). Sowohl in der klinischen Praxis als auch in klinischen Studien ist FEV₁% ein validierter und der gebräuchlichste Parameter und Endpunkt zur Abbildung der Lungenfunktion von Patienten mit CF (4, 5). FEV₁% beschreibt den klinischen Zustand von Patienten mit CF.</p> <p>Änderung der Lungenfunktion über das Patientenalter:</p> <p>Alle zwölf verfügbaren peer-reviewed Longitudinal-Studien zu jungen Kindern mit CF weisen intraindividuelle Abfälle ihrer Lungenfunktion nach (6). Ein belegter Nutzen früherer gegenüber späterer Diagnose der CF ist die verbesserte Lungenfunktion (6). Dies betont der G-BA auch in der Kinder-Richtlinie, in der es heißt, dass das Screening von Neugeborenen auf Mukoviszidose eine deutlich frühere Diagnose und folglich früher einsetzende Therapie ermöglicht, da bereits in den ersten Lebenswochen in Folge eines genetischen Proteindefektes zähflüssige Sekrete, insbesondere in der Lunge, der Leber und der Bauchspeicheldrüse zu schweren Funktionsstörungen der Organe führen können (7).</p> <p>Bei Patienten mit CF verschlechtert sich die Lungenfunktion unaufhaltsam, welches ein mit einem mit dem Lebensalter der Patienten zunehmendem FEV₁%-Abfall einhergeht. 2013 hatten in den USA bereits ca. 30 % der 18-jährigen Patienten mit CF ein FEV₁% von unter 70 %, und 7 % hatten ein FEV₁% von nur noch unter 40 % (8). Mit symptomatischen Behandlungsmethoden allein, d.h. ohne CFTR-Modulatoren wie Symkevi®, Kalydeco® und Orkambi®, beträgt der FEV₁%-Abfall bei CF-Patienten typischerweise jedes Jahr 1-3 % (9). Die Verlangsamung des FEV₁%-Abfalls stellt ein wichtiges für die Patienten relevantes Therapieziel von CFTR-Modulatoren dar (10).</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Assoziierung der Lungenfunktion mit dem Überleben:</p> <p>Eine Verschlechterung des FEV₁% um 10 % geht mit einer zweifach erhöhten 2-Jahres-Sterblichkeit einher. Bei einem FEV₁% unter 30 % wurden in der Vergangenheit 2-Jahres-Mortalitätsraten von über 50 % beobachtet (11), gemäß einer anderen Arbeit beträgt das mediane Überleben bei solchen Patienten 5 Jahre (12). Der Wert von 30 % ist darüber hinaus ein wichtiges Kriterium der Listung zur Lungentransplantation (13).</p> <p>Auch die Daten des deutschen Mukoviszidose-Registers zeigen, dass die Sterblichkeit mit dem FEV₁% korreliert. „Von den 131 Patienten, die 1995 eine FEV₁ unter 80% hatten, verstarben bis Ende 2012 49 Patienten (37,4%). Von den 54 Patienten, die 1995 eine FEV₁ von 80 % und besser hatten, verstarben bis Ende 2012 sechs Patienten (11,1 %, p < 0,01) (siehe Abb. 8.6).“ (14). Diese Angaben waren in keinem der später erschienenen Registerberichte mehr enthalten.</p> <p>Mindestens 80 % der CF-bedingten Sterbefälle resultieren direkt oder indirekt aus dem Verlust der Lungenfunktion (15).</p> <p>Gesamteinschätzung:</p> <p>Nach Einschätzung von Vertex ist FEV₁% ein breit akzeptierter und weit verbreiteter, sehr gut standardisierter Parameter der Lungenfunktion. Da die Lungenfunktion ein patientenrelevantes Kriterium für den Schweregrad und den Verlauf der CF darstellt, inklusive der Listung zur Lungentransplantation, ist FEV₁% ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt und ein unmittelbar prädiktiver Marker für die Mortalität, d.h. insofern ein Surrogatendpunkt für die Mortalität mit den zuvor dargestellten Eigenschaften und Belegen.</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Den FEV₁%-Abfall aufzuhalten oder den FEV₁%-Wert zu verbessern, ist nach Ansicht von Vertex mindestens für die Morbidität von Patienten mit CF relevant.</p>	
<p>Bewertung der Patientenrelevanz des Endpunktes „pulmonale Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe“ durch den G-BA:</p> <p>Der G-BA grenzt in der Nutzenbewertung beider Anwendungsgebiete die beiden Endpunkte „Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation“ und „Antibiotikatherapie i.v. aufgrund pulmonaler Exazerbation“ erstmalig voneinander ab, indem er den ersten „als Ausdruck eines schweren Exazerbationsereignisses interpretiert“, dem zweiten „hingegen keine weiteren patientenrelevanten Aussagen (z. B. Aussagen über schwere Exazerbationen)“ zuschreibt.</p> <p>Damit widerspricht der G-BA seiner bisher in allen seit 2012 für ähnliche Medikamente durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren zur Indikation der zystischen Fibrose konsistenten Auffassung: „Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung oder einer i.v.-Gabe von Antibiotika führen, können als patientenrelevant angesehen werden (16-19).</p> <p>Es sind keine neueren Erkenntnisse bekannt, die zu dieser erstmaligen Unterscheidung der Patientenrelevanz-Einschätzung der beiden Endpunkte geführt haben könnten.</p> <p>Es ist nicht erkennbar, weshalb der G-BA diese abweichende Bewertung der Endpunkte „Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation“ und „Antibiotikatherapie i.v. aufgrund pulmonaler Exazerbation“ hier erstmalig vornimmt. Vertex bittet im Rahmen dieser Stellungnahme darum, diese Einschätzung zu überprüfen.</p>	<p>a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind</p> <p><i>Pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung und i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen</i></p> <p>Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen.</p> <p>Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigte sich sowohl in der Zeit bis zum ersten Ereignis (HR [95%-KI]: 0,64 [0,46; 0,88]; p=0,0069) als auch in der Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen operationalisiert als Ereignisrate pro Jahr (Rate Ratio [95%-KI]: 0,65 [0,48; 0,88]; p=0,0054) ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo.</p> <p>Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt werden.</p> <p>Der Endpunkt i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen lässt keine weiteren Aussagen (z.B. über schwere Exazerbationen) zu, da die i.v.-Darreichung auch vom Erregerspektrum abhängig ist und nicht alleinig mit dem Schweregrad der pulmonalen Exazerbation korreliert. Zudem</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden werden Argumente für die besondere Patientenrelevanz der pulmonalen Exazerbationen, die zu einer i.v.-Gabe von Antibiotika führen, aufgeführt.</p> <p>In der Studie VX14-661-106 waren alle Hospitalisierungen aufgrund pulmonaler Exazerbation auch mit einer i.v.-Gabe von Antibiotika verbunden; der G-BA attestiert pulmonalen Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung führen eine besondere Patientenrelevanz. Wenn der Schweregrad einer pulmonalen Exazerbation keinen Zusammenhang mit der Applikationsform der verabreichten Antibiotika hätte, würde man erwarten, dass zumindest einige der zu Hospitalisierungen führenden pulmonalen Exazerbationen ausschließlich mit oralen bzw. inhalativen Antibiotika – und nicht mit i.v. verabreichten – Antibiotika behandelt worden wären. Dies ist aber nicht der Fall, was stark für einen Zusammenhang der Schwere einer pulmonalen Exazerbation mit der i.v.-Gabe von Antibiotika spricht.</p> <p>Die Literatur zur Behandlung pulmonaler Exazerbationen bei CF spricht ebenso deutlich dafür, dass die Applikationsform der verabreichten Antibiotika mit dem Schweregrad zusammenhängt. Milde Exazerbationen werden häufiger mit oral, schwere Exazerbationen jedoch mit i.v. verabreichten Antibiotika behandelt (20). 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 (21, 22), spricht für die Schwere der i.v. behandelten Exazerbationen. Die S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. spricht ganz explizit von einer parenteralen Gabe von Antiinfektiva „bei kritisch kranken Infektionspatienten“ und von oraler Verabreichung „nach klinischer Stabilisierung und initial oft auch bei Patienten mit nicht-schwerer Erkrankung“, bringt also die Krankheitschwere</p>	<p>liefert der Endpunkt keine über den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen hinausgehende Informationen</p> <p>b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind 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</p> <p><i>Pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung und i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen</i></p> <p>Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen.</p> <p>Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede von TEZ/IVA gegenüber Placebo.</p> <p>Der Endpunkt i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen lässt keine weiteren Aussagen (z.B. über schwere Exazerbationen) zu, da die i.v.-Darreichung auch vom Erregerspektrum abhängig ist und nicht alleinig mit dem Schweregrad der pulmonalen Exazerbation korreliert. Zudem liefert der Endpunkt keine über den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen hinausgehende Informationen.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Applikationsform der Antibiose direkt in Zusammenhang (23).</p> <p>Die Evidenz für unterschiedliche Outcomes von ambulanter und stationär durchgeführter i.v.-Antibiose bei pulmonalen Exazerbationen der CF zeigen keine klaren Vorteile für eine der beiden (24-27), was sich auch am Fehlen etablierter Leitlinien zur Wahl einer ambulanten vs. stationären Durchführung einer i.v.-Antibiotikatherapie sowie entsprechend unterschiedlicher Behandlungspraxis in verschiedenen Zentren widerspiegelt (28). Die Entscheidung, ob eine Antibiotikatherapie i.v. durchgeführt wird, hängt, wie oben beschrieben, vom Schweregrad der Exazerbation ab; ob sie ambulant oder stationär durchgeführt wird, hängt jedoch von weiteren medizinischen und verschiedenen sozialen Überlegungen ab (24, 29), nicht ausschließlich von der Schwere der Exazerbation.</p> <p>Nach Auffassung von Vertex sollte allen i.v. Antibiosen, unabhängig ob ambulant oder stationär durchgeführt – und gemäß des bisherigen Standpunkts des G-BA – eine besondere Patientenrelevanz zugeschrieben werden.</p>	
<p>Beurteilung der Aussagekraft der Verlängerungsstudie VX14-661-110</p> <p>Im Nutzendossier sind jeweils im AWG A und B Ergebnisse von zwei Zwischenauswertungen der Verlängerungsstudie VX14-661-110 dargestellt. In dieser Studie werden jeweils deutlich über 90 % der Patienten der beiden Zulassungsstudien der AWG A und B weiter behandelt und beobachtet. Die Patienten, die in der RCT VX14-661-106 (Zulassungsstudie für AWG A) auf <i>Best Supportive Care</i> (BSC) randomisiert waren, werden in der Studie VX-14-661-110 auf Tezacaftor (TEZ)/Ivacaftor (IVA) (+ IVA) umgestellt. Die Patienten auf TEZ/IVA (+IVA) in der RCT werden fortgesetzt mit dieser Kombination behandelt (AWG A). Die Patienten der RCT (VX14-661-108, der Zulassungsstudie für AWG B – einer zwei-Perioden Cross-Over-Studie), die</p>	<p>a) <u>Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind.</u></p> <p>Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-III-Studie 106 (TEZ/IVA vs. Placebo; 24 Wochen) vor.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch die supportive, Extensionsstudie VX14-661-110 vorgelegt, der aufgrund einer sehr niedrigen Aussagekraft und der gemeinsamen Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit ohne Berücksichtigung</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in Behandlungsperiode 2 dieser Studie auf BSC-Behandlung waren, werden in Studie VX14-661-110 mit TEZ/IVA (+ IVA) behandelt und die Patienten, die in der Zulassungsstudie in Behandlungsperiode 2 TEZ/IVA (+ IVA) erhielten, erhalten eine fortgesetzte Therapie mit dieser Kombination.</p> <p>Der G-BA hat für beide AWG die Studie VX14-661-110 in seiner Nutzenbewertung nicht berücksichtigt und eingeschätzt, dass die Daten dieser Studie eine „sehr niedrige Aussagekraft besitzen“.</p> <p>Die Ergebnisse der Studie VX14-661-110 wurden im Nutzendossier für beide AWG nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Jedoch besitzt diese Studie eine nicht geringe unterstützende Aussagekraft zur Beurteilung der Effekte von TEZ/IVA (+IVA). Einerseits, da sie für beide AWG eine verlängerte Behandlungsperiode beschreibt und andererseits da sie, durch die jeweils erstmalig mit TEZ/IVA (+IVA) behandelten Patienten (die in der jeweiligen Vorgängerstudie diese Kombination nicht erhielten), einen intraindividuellen prä-post Vergleich (TEZ/IVA (+IVA) versus BSC) ermöglicht. Dadurch konnte zum einen zusätzlich gezeigt werden, dass der in den betreffenden RCT im randomisierten Vergleich nachgewiesene Behandlungseffekt im Follow-Up sehr gut reproduziert werden konnte und zum anderen, dass der Behandlungseffekt über einen längeren Zeitraum erhalten bleibt.</p> <p>Die Studie VX14-661-110 liefert im konkreten Kontext ihres Designs und unter Anerkennung der weitgehenden Vollständigkeit der fortgeführten Patientenpopulationen aus den RCT folgende Zusatzinformationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beobachtung des Behandlungseffektes über eine längere Zeit, als in der jeweiligen RCT • Intraindividuelle sequentieller Vergleich des Effekts nach Umstellung auf von BSC auf TEZ/IVA (+IVA) 	<p>der jeweiligen Ursprungsstudie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden konnte. Zusätzlich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorgelegt. Aufgrund des Vorhandenseins von grundsätzlich höherwertiger Evidenz (RCT) und unter Berücksichtigung der verfahrensrechtlichen Vorgaben bei Nutzenbewertungen von Orphan Drugs wurde der indirekte Vergleich gegenüber LUM/IVA in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>b) <u>Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation sind 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.</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit einer CFTR-Restfunktion (RF-Mutation) aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Studie der Phase III VX14-661-108 (nachfolgend Studie 108) vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Bestätigung der Ergebnisse zum frühzeitigen Einsetzen des Behandlungseffektes von TEZ/IVA (+IVA). <p>Da diese Erkenntnisse für weit über 90 % der Patienten aus den jeweiligen RCT vorliegen, ist das Verzerrungspotential für diese o.g. Zusatzinformationen nicht als so hoch einzuschätzen, als dass die Studie lediglich eine sehr niedrige Aussagekraft besäße. Durch die Aufteilung in die beiden Therapie-Strata (Umstellung vs. Fortführung) gewinnt die Studie einen zusätzlich vergleichenden Aspekt, der eine durch die RCT-Evidenz nicht zugängliche Zusatzinformation (Reproduzierbarkeit des Effektes) im Sinne einer Unterstützung der Zusatznutzenargumente aus den RCT bereitstellt. Insbesondere für AWG B ergänzen die Daten über 36 Wochen Behandlung mit TEZ/IVA (+IVA) in der Studie VX14-661-110 wesentlich die RCT-Ergebnisse der Studie VX14-661-108, die eine Behandlungsdauer von 8 Wochen im Crossover-Design beinhaltet. Es bleibt dabei zu berücksichtigen, wie vom G-BA in der Einschätzung zutreffend angemerkt wird, dass die Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten derzeit nicht auf dem Niveau der einzelnen Anwendungsgebiete vorliegen, jedoch trotzdem eine zusätzliche Information über Charakter und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen im Indikationsgebiet bei Behandlung mit TEZ/IVA (+IVA) ermöglichen.</p> <p>Im Sinne einer umfassenden Bewertung der verfügbaren Evidenz sollte die Studie VX14-661-110 in der Nutzenbewertung eine Würdigung erfahren.</p>	<p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch die supportive, laufende, offene Extensionsstudie der Phase III VX14-661-110 vorgelegt. In die Studie wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit homozygoter (Studien VX13-661-103, VX14-661-106, VX14-661-111) als auch mit heterozygoter <i>F508del</i>-Mutation (Studien VX14-661-107, VX14-661-108, VX14-661-109) im CFTR-Gen, eingeschlossen. Die Studie konnte aufgrund einer sehr niedrigen Aussagekraft und der gemeinsamen Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit ohne Berücksichtigung der jeweiligen Ursprungsstudie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.</p>
<p>Das IQWiG hält in seiner Dossier-Bewertung (zur Anzahl der Patienten und den Kosten für die GKV) die Angabe von Vertex zur Zahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation für unterschätzt. Diese Aussage steht nicht mit den verfügbaren Angaben aus dem deutschen und dem</p>	<p>Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (02. August 2018) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>europäischen Mukoviszidose-Patientenregister in Übereinstimmung.</p> <p>In der Herleitung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation ist Vertex für die vorliegende Indikationserweiterung von den zum Dossier-Einreichungsdatum aktuell publizierten Angaben des deutschen Mukoviszidose-Registers (30) ausgegangen. Darin sind 5.720 Patienten berichtet, die im Berichtsjahr 2016 wenigstens einmalig dokumentiert wurden und für die auch eine Einwilligungserklärung vorliegt.</p> <p>Das IQWiG legt jedoch (S. 5 (AWG A) bzw. S. 9 (AWG B)) der Dossier-Bewertung (31) unter Verweis auf die Homepage des Mukoviszidose e.V. eine Zahl von 8.000 Patienten zu Grunde. Diese Angabe von 8.000 Patienten erfolgt in der angegebenen Quelle lediglich in einem einführenden Fließtext auf der Homepage des Mukoviszidose e.V. (32), es wird dort keine Quelle dafür angegeben und diese Angabe erschien in den Registerberichten des Mukoviszidose e.V. zuletzt für das Berichtsjahr 2012 (14), seither nicht mehr. Seit 2012 ist jedoch beim deutschen Mukoviszidose-Register eine generelle Überarbeitung der Registersoftware und des Datenschutzkonzeptes vorgenommen worden und die Datenbestände wurden überprüft und aktualisiert (33).</p> <p>Da im letzten vor dieser Revision publizierten Registerbericht (Berichtsjahr 2012, erschienen 2013) von einer sehr hohen Zahl an Mehrfachmeldungen von Patienten (Doppel- bis Sechsfachmeldungen) berichtet wurde (14), war bereits deswegen von einer zu erwartenden Reduktion der tatsächlichen Patientenzahl für die überarbeitete Datenbank auszugehen. Dies auch deshalb, da andererseits die Zahl der Patienten, die mindestens einmal im jeweiligen Berichtsjahr in einem der CF-Einrichtungen vorstellig geworden waren sehr plausibel über die Jahre 2012 bis 2016 mit einem zu erwartenden</p>	<p>„zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren und älter, die homozygot für die <i>F508del</i>- Mutation im CFTR-Gen sind“ zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen¹.</p> <p>Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 5720 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat (8042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).</p>

¹ <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 04.04.2019]

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>leichten Anstieg konsistent berichtet wurden. Folglich war es ebenfalls bereits vorab plausibel, dass dieser Wert der Patienten, die auch tatsächlich wenigstens einmal pro Jahr eine Konsultation in einem der CF-Einrichtungen hatten, der bereinigten tatsächlichen Zahl an CF-Patienten in Deutschland entspricht. Andernfalls hätte man bei der Betrachtung über mindestens 5 Jahre eine stärkere Fluktuation der Patientenzahlen beobachten müssen, da es als hochgradig unwahrscheinlich anzusehen ist, dass CF-Patienten aus dem Register sogar für mehrere Jahre nicht wenigstens zu einer Behandlung erscheinen. Diese Angaben sind nachfolgend in Tabelle 1 im Überblick für die Berichtsjahre 2012 bis 2016 (Veröffentlichungsdatum jeweils ein Jahr später, d.h. Intervall der Veröffentlichungen 2013 bis 2017) dargestellt:</p> <p>Tabelle 1: Patientenzahl des Mukoviszidose-Registers 2012 – 2016 (Patienten mit mindestens einmal jährlichem Kontakt zur CF-Einrichtung)</p> <table border="1" data-bbox="150 911 1131 1070"> <thead> <tr> <th>Jahr (Datenstand)</th> <th>2012</th> <th>2013</th> <th>2014</th> <th>2015</th> <th>2016</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit Dokumentation</td> <td>5.111</td> <td>5.101</td> <td>5.187</td> <td>5.331</td> <td>5.720</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quellen: (14, 30, 33-35)</p> <p>Auch in den Angaben, die der Mukoviszidose e.V. an das <i>European Cystic Fibrosis Society Patient Registry</i> (ECSF-Register) noch 2018 weitergemeldet hat, erscheinen aktuell maximal 5.738 Patienten, die im deutschen Register gemeldet sind – die aber nicht notwendig wenigstens einmal im Berichtsjahr in einem Zentrum erschienen sind (von denen aber bekannt ist, dass sie nicht verstorben sind) (36). Die geringfügige Abweichung von 18 Patienten zwischen den im deutschen Registerbericht für das Jahr 2016, erschienen</p>	Jahr (Datenstand)	2012	2013	2014	2015	2016	Patienten mit Dokumentation	5.111	5.101	5.187	5.331	5.720	
Jahr (Datenstand)	2012	2013	2014	2015	2016								
Patienten mit Dokumentation	5.111	5.101	5.187	5.331	5.720								

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ende November 2017 (30), berichteten 5.720 Patienten und den 5.738 Patienten, die im ECSF-Register beim Stand „Juni 2018“ bekannt sind, erklärt sich aus den unterschiedlichen Datenständen zum jeweiligen Meldezeitpunkt.</p> <p>Es ist auf dieser Basis also davon auszugehen, dass es aktuell keine relevante zu berücksichtigende Diskrepanz zwischen den in den deutschen Registerberichten angegebenen Anzahlen von Patienten, die mindestens einmal im Jahr im Zentrum gesehen wurden und den tatsächlich registrierten und lebenden Patienten gibt. Damit kann eine „Schätzung“ von 8.000 CF-Patienten für Deutschland als deutlich zu hoch und veraltet ausgeschlossen werden.</p> <p>Zusätzlich ist anzumerken, dass die Angabe der Patientenzahl im Bereich der GKV dazu dient, die versorgungsrelevanten Patientenzahlen anzugeben. Patienten, die über Jahre hinweg in keinem CF-Einrichtungen behandelt werden (obwohl sie im Register registriert sind) und deren Daten vom Register nicht gepflegt werden, können nach Auffassung von Vertex für eine versorgungsrelevante Betrachtung ohnehin vernachlässigt werden.</p> <p>Als Basis für die Ableitung der für die AWG A und B jeweils konkret vorgelegten Patientenzahlen für die GKV sollte die einzig wissenschaftlich belegte und mehrfach nachvollziehbar publizierte Patientenzahl (auf der Basis der Daten für 2016) von 5.720 Patienten dienen.</p> <p>Anmerkung: In dem seit der Dossiereinreichung verfügbar gewordenen Registerbericht für 2017 (publiziert Ende November 2018 (37)) wird analog eine Zahl von 6.106 Patienten genannt. Die von Vertex im Dossier bereits angegebene extrapolierte Patientenzahl für 2017 entsprach mit geschätzten 5.987 diesem (zu dem Zeitpunkt noch unbekanntem) tatsächlichen Wert</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bereits sehr gut, was die Plausibilität der in den Modulen 3 A und B des Nutzendossiers dargestellten Entwicklung der Patientenzahl für die kommenden 5 Jahre unterstützt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
AWG A S. 49/50	<p>Anmerkung: Fehlen von Endpunkt-Auswertungen zur Studie VX14-661-106</p> <p>Im klinischen Studienbericht (CSR) der Studie VX14-661-106 ist erwähnt, dass die folgenden patientenberichteten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-12) sowie zur Morbidität/Symptomatik (<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> (PSQI), <i>Cystic Fibrosis Respiratory Symptom Diary – Chronic Respiratory Infection Symptom Score</i> (CFRSD-CRISS) und einem Endpunkt zur körperlichen Aktivität (<i>Actigraphy</i>-Messung)) separat ausgewertet werden und nicht Bestandteil des CSR sind. Das Fehlen dieser Auswertungen hatte der G-BA kritisiert.</p> <p>Vertex reicht mit dieser Stellungnahme deskriptive Auswertungen zu diesen Endpunkten nach (38).</p> <p>Im Ergebnis zeigen sich für die auswertbaren Endpunkte insgesamt kleine mittlere Unterschiede zwischen TEZ/IVA (+IVA) und Placebo. Es sind für alle Endpunkte deskriptive Vorteile bei Behandlung mit TEZ/IVA (+ IVA) zu erkennen. Das Vorliegen negativer Effekte hinsichtlich dieser Endpunkte bei Behandlung mit TEZ/IVA (+ IVA) im Vergleich zu Placebo können durch diese deskriptiven Ergebnisse sicher ausgeschlossen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie 106 vorgelegt. Aus der Studie 106 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>Im Stellungnahmeverfahren wurde zusätzlich zu den bereits vorgelegten Daten in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie 106, Daten zum Endpunkt SF-12 vorgelegt. Zu weiteren erhobenen Endpunkten der Kategorie Morbidität wurden unvollständige Daten eingereicht (<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> (PSQI), <i>Cystic Fibrosis Respiratory Symptom Diary- Chronic Respiratory Infection Symptom Score</i> (CFRSD-CRISS)), die für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.</p> <p>In der Studie 106 traten keine Todesfälle auf.</p> <p>Als Endpunkte der Kategorie Morbidität wurde der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁ %), die Symptomatik gemessen mittels CFQ-R, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung und i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen sowie der BMI und BMI-z-Score erfasst. Aus der</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vertex bittet den G-BA um nachträgliche Begutachtung der zusätzlich ausgewerteten, hiermit nachgereichten, patientenberichteten Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Morbidität/Symptomatik.</p>	<p>Studie 106 ergab sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle. In der Domäne Atmungssystem des CFQ-R konnte ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle gezeigt werden.</p> <p>Für die Endpunkte Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen, BMI und BMI-z-Score wurden jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 106 die Endpunkte CFQ-R und SF-12 erhoben. Für den Endpunkt CFQ-R zeigten sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, subjektive Gesundheitseinschätzung, Therapiebelastung und soziale Einschränkungen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserungen jeweils nicht einschätzbar ist.</p> <p>Für den Endpunkt SF-12 zeigte sich in der Domäne PCS ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserung nicht einschätzbar ist. Für die Domäne MCS konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Behandlungsarmen festgestellt werden.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen TEZ/IVA und Placebo festgestellt.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind, für die Behandlung mit TEZ/IVA einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.</p>
<p>AWG B S. 63; sowie S. 34 Und S.35</p>	<p>Anmerkung: Einschätzung des Verzerrungspotentials der Studie VX14-661-108 als „unklar“:</p> <p>Das Verzerrungspotential der Studie VX14-661-108 wird als unklar bewertet. Dies geschieht unter Hinweis auf die unsichere Beurteilung des Carry-Over-Effektes, der Analysepopulationen pro Behandlungsperiode und der Erzeugungsmethode der Randomisierungs-Sequenz.</p> <p>In Bezug auf die Beurteilung eines möglichen Carry-Over-Effektes – so die Einschätzung - „legt der pU legt insgesamt nur wenige und allem Anschein nach auch nicht vollständige Daten vor“. Es trifft zwar zu, dass im Rahmen des Studienberichts bestimmte Auswertungen</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im CFTR-Gen sind und eine RF-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, wurde die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Phase-III-Studie 108 vorgelegt. Aus der Studie 108 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>Die Studie umfasste eine 8-wöchige Behandlungsperiode mit anschließendem Cross-Over in eine weitere 8-wöchige Behandlungsperiode. Die Wash-Out-Periode zwischen den</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zur Beschreibung der Behandlungssequenz-Gruppen nicht enthalten sind. Jedoch ist diese Studie von vornherein so gestaltet worden, dass auf der Basis einer sehr langen wash-out-Periode zwischen den beiden Behandlungsperioden einige dieser für Cross-Over-Designs üblichen deskriptiven Analysen mit hoher Plausibilität als nicht erforderlich angesehen worden waren. Dies wurde bereits im Studienprotokoll und im Statistical Analysis Plan so geplant. Dies bezieht sich bspw. darauf, dass für die Auswertungen der Studie in den entsprechenden Modellen kein Carry-Over Effekt zu berücksichtigen ist.</p> <p>Das CHMP hatte im Bewertungsprozess dazu eine Nachfrage gestellt (<i>Question 181</i> innerhalb des „<i>Day 120 Assessment Reports</i>“) und in Beantwortung dieser Frage hat Vertex zusätzliche Analysen zu den Perioden-spezifischen Baseline-Werten für FEV₁%, CFQ-R „Atmungssystem“ und Schweißchlorid-Konzentration vorgelegt (39).</p> <p><u>Darstellung der Perioden-Baseline-Werte (Tabelle 2)</u></p> <p>In Tabelle 2 sind zunächst die deskriptiven Daten zu den Perioden-Baseline-Werten dargestellt. Patienten, die in der ersten Behandlungsperiode TEZ/IVA erhielten hatten in beiden Behandlungsperioden ähnliche Durchschnittswerte für FEV₁%, CFQ-R „Atmungssystem“ und Schweißchlorid-Konzentration.</p>	<p>Behandlungsperioden betrug 8 Wochen. Im Anschluss an die zwei Behandlungsperioden erfolgte eine vierwöchige Sicherheitsnachbeobachtung. Für Patientinnen und Patienten, die in die Extensionsstudie VX14-661-110 eingeschlossen wurden, entfiel die Sicherheitsnachbeobachtung.</p> <p>Aufgrund des chronischen Verlaufes der zystischen Fibrose und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patientinnen und Patienten wird die 8-wöchige Behandlungsdauer der vorgelegten RCT für die Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte als ungeeignet angesehen. Es bleibt unklar, ob die gezeigten statistisch signifikanten Vorteile von TEZ/IVA gegenüber Placebo in der Kategorie Morbidität (Symptomatik mittels CFQ-R) und Lebensqualität (CFQ-R, SF-12) langfristige Effekte darstellen.</p> <p>Daher können die gezeigten Vorteile aufgrund der kurzen Studiendauer in ihrem Ausmaß als nicht mehr als gering eingestuft werden.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind 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</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																																								
	<p>Tabelle 2: Perioden-Baseline-Werte für FEV₁%, CFQ-R „Atmungssystem“ und Schweißchlorid-Konzentration (FAS)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Period 1 Treatment</th> <th>Period Baseline</th> <th>N</th> <th>Mean</th> <th>Standard Deviation</th> <th>Median</th> <th>Minimum</th> <th>Maximum</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8">FEV₁%</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">IVA</td> <td>P1</td> <td>77</td> <td>63.06</td> <td>14.76</td> <td>63.18</td> <td>34.97</td> <td>92.19</td> </tr> <tr> <td>P2</td> <td>77</td> <td>63.12</td> <td>14.44</td> <td>63.33</td> <td>35.12</td> <td>92.19</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Placebo</td> <td>P1</td> <td>74</td> <td>61.73</td> <td>14.37</td> <td>60.93</td> <td>35.06</td> <td>93.47</td> </tr> <tr> <td>P2</td> <td>74</td> <td>61.44</td> <td>14.92</td> <td>61.00</td> <td>35.06</td> <td>92.28</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">TEZ/IVA</td> <td>P1</td> <td>76</td> <td>61.48</td> <td>14.60</td> <td>60.89</td> <td>34.59</td> <td>91.40</td> </tr> <tr> <td>P2</td> <td>76</td> <td>61.02</td> <td>14.02</td> <td>60.81</td> <td>31.92</td> <td>89.36</td> </tr> <tr> <td colspan="8">CFQ-R „Atmungssystem“ (Punkte)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">IVA</td> <td>P1</td> <td>79</td> <td>70.84</td> <td>17.03</td> <td>72.22</td> <td>16.67</td> <td>100.00</td> </tr> <tr> <td>P2</td> <td>79</td> <td>70.47</td> <td>19.37</td> <td>77.78</td> <td>16.67</td> <td>100.00</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Placebo</td> <td>P1</td> <td>75</td> <td>67.87</td> <td>17.48</td> <td>72.22</td> <td>16.67</td> <td>94.44</td> </tr> <tr> <td>P2</td> <td>75</td> <td>69.67</td> <td>19.40</td> <td>72.22</td> <td>22.22</td> <td>100.00</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">TEZ/IVA</td> <td>P1</td> <td>80</td> <td>66.81</td> <td>17.84</td> <td>66.67</td> <td>16.67</td> <td>100.00</td> </tr> <tr> <td>P2</td> <td>80</td> <td>67.17</td> <td>19.39</td> <td>72.22</td> <td>11.11</td> <td>100.00</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Schweißchlorid-Konzentration (mmol/l)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">IVA</td> <td>P1</td> <td>71</td> <td>74.82</td> <td>23.31</td> <td>81.00</td> <td>13.50</td> <td>106.00</td> </tr> <tr> <td>P2</td> <td>71</td> <td>74.25</td> <td>25.33</td> <td>78.00</td> <td>14.00</td> <td>117.50</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Placebo</td> <td>P1</td> <td>67</td> <td>70.64</td> <td>23.23</td> <td>74.00</td> <td>19.00</td> <td>135.00</td> </tr> <tr> <td>P2</td> <td>67</td> <td>70.01</td> <td>20.75</td> <td>71.00</td> <td>21.00</td> <td>118.50</td> </tr> </tbody> </table>	Period 1 Treatment	Period Baseline	N	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum	FEV₁%								IVA	P1	77	63.06	14.76	63.18	34.97	92.19	P2	77	63.12	14.44	63.33	35.12	92.19	Placebo	P1	74	61.73	14.37	60.93	35.06	93.47	P2	74	61.44	14.92	61.00	35.06	92.28	TEZ/IVA	P1	76	61.48	14.60	60.89	34.59	91.40	P2	76	61.02	14.02	60.81	31.92	89.36	CFQ-R „Atmungssystem“ (Punkte)								IVA	P1	79	70.84	17.03	72.22	16.67	100.00	P2	79	70.47	19.37	77.78	16.67	100.00	Placebo	P1	75	67.87	17.48	72.22	16.67	94.44	P2	75	69.67	19.40	72.22	22.22	100.00	TEZ/IVA	P1	80	66.81	17.84	66.67	16.67	100.00	P2	80	67.17	19.39	72.22	11.11	100.00	Schweißchlorid-Konzentration (mmol/l)								IVA	P1	71	74.82	23.31	81.00	13.50	106.00	P2	71	74.25	25.33	78.00	14.00	117.50	Placebo	P1	67	70.64	23.23	74.00	19.00	135.00	P2	67	70.01	20.75	71.00	21.00	118.50	<p>3849+10kbC→T, für die Behandlung mit TEZ/IVA einen geringen Zusatznutzen fest.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
Period 1 Treatment	Period Baseline	N	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum	Maximum																																																																																																																																																			
FEV₁%																																																																																																																																																										
IVA	P1	77	63.06	14.76	63.18	34.97	92.19																																																																																																																																																			
	P2	77	63.12	14.44	63.33	35.12	92.19																																																																																																																																																			
Placebo	P1	74	61.73	14.37	60.93	35.06	93.47																																																																																																																																																			
	P2	74	61.44	14.92	61.00	35.06	92.28																																																																																																																																																			
TEZ/IVA	P1	76	61.48	14.60	60.89	34.59	91.40																																																																																																																																																			
	P2	76	61.02	14.02	60.81	31.92	89.36																																																																																																																																																			
CFQ-R „Atmungssystem“ (Punkte)																																																																																																																																																										
IVA	P1	79	70.84	17.03	72.22	16.67	100.00																																																																																																																																																			
	P2	79	70.47	19.37	77.78	16.67	100.00																																																																																																																																																			
Placebo	P1	75	67.87	17.48	72.22	16.67	94.44																																																																																																																																																			
	P2	75	69.67	19.40	72.22	22.22	100.00																																																																																																																																																			
TEZ/IVA	P1	80	66.81	17.84	66.67	16.67	100.00																																																																																																																																																			
	P2	80	67.17	19.39	72.22	11.11	100.00																																																																																																																																																			
Schweißchlorid-Konzentration (mmol/l)																																																																																																																																																										
IVA	P1	71	74.82	23.31	81.00	13.50	106.00																																																																																																																																																			
	P2	71	74.25	25.33	78.00	14.00	117.50																																																																																																																																																			
Placebo	P1	67	70.64	23.23	74.00	19.00	135.00																																																																																																																																																			
	P2	67	70.01	20.75	71.00	21.00	118.50																																																																																																																																																			

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<table border="1" data-bbox="280 531 1189 595"> <tr> <td>TEZ/IVA</td> <td>P1</td> <td>76</td> <td>64.51</td> <td>28.47</td> <td>65.75</td> <td>12.50</td> <td>119.00</td> </tr> <tr> <td></td> <td>P2</td> <td>76</td> <td>65.57</td> <td>29.53</td> <td>66.75</td> <td>13.00</td> <td>112.00</td> </tr> </table> <p>Anmerkung: Nur Patienten mit Baseline-Werten für beide Behandlungsperioden ausgewertet.</p> <p><u>Intraindividuelle Vergleiche der Perioden-Baseline-Werte</u></p> <p>Vergleiche der intraindividuellen Baseline-Werte beider Behandlungsperioden für FEV₁%, CFQ-R „Atmungssystem“ und Schweißchlorid-Konzentration wurden mittels gepaarter t-Tests statistisch geprüft (siehe Tabelle 3). Dieser Vergleich zeigt, dass die dargestellten mittleren intraindividuellen Differenzen zwischen den Baseline-Werten für FEV₁%, CFQ-R „Atmungssystem“ und Schweißchlorid-Konzentration konsistent für alle Behandlungen vernachlässigbar waren und gegen das Vorliegen eines Carry-Over-Effekts in der Studie VX14-661-108 sprechen.</p> <p>Basierend auf diesen Analysen kann ausgeschlossen werden, dass in der Studie VX14-661-108 Carry-Over-Effekte die Studienergebnisse verzerrt haben könnten.</p> <p>Tabelle 3: Intraindividueller Vergleich der Perioden-Baseline-Werte für FEV₁%, CFQ-R „Atmungssystem“ und Schweißchlorid-Konzentration (FAS)</p>	TEZ/IVA	P1	76	64.51	28.47	65.75	12.50	119.00		P2	76	65.57	29.53	66.75	13.00	112.00	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
TEZ/IVA	P1	76	64.51	28.47	65.75	12.50	119.00											
	P2	76	65.57	29.53	66.75	13.00	112.00											

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Period 1 Treatment</th> <th>N</th> <th>Mean Difference in Period 1 and Period 2 Baseline</th> <th>P Value</th> <th>95% CI Lower Bound</th> <th>95% CI Upper Bound</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">FEV₁%</td> </tr> <tr> <td>IVA</td> <td>77</td> <td>-0.06</td> <td>0.9298</td> <td>-1.32</td> <td>1.20</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>74</td> <td>0.29</td> <td>0.6888</td> <td>-1.16</td> <td>1.74</td> </tr> <tr> <td>TEZ/IVA</td> <td>76</td> <td>0.46</td> <td>0.3964</td> <td>-0.61</td> <td>1.53</td> </tr> <tr> <td colspan="6">CFQ-R "Atmungssystem" (Punkte)</td> </tr> <tr> <td>IVA</td> <td>79</td> <td>0.37</td> <td>0.8289</td> <td>-3.05</td> <td>3.80</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>75</td> <td>-1.79</td> <td>0.3591</td> <td>-5.66</td> <td>2.08</td> </tr> <tr> <td>TEZ/IVA</td> <td>80</td> <td>-0.37</td> <td>0.8308</td> <td>-3.79</td> <td>3.05</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Schweißchlorid-Konzentration (mmol/l)</td> </tr> <tr> <td>IVA</td> <td>71</td> <td>0.57</td> <td>0.6119</td> <td>-1.66</td> <td>2.80</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>67</td> <td>0.63</td> <td>0.6858</td> <td>-2.45</td> <td>3.71</td> </tr> <tr> <td>TEZ/IVA</td> <td>76</td> <td>-1.06</td> <td>0.3426</td> <td>-3.27</td> <td>1.15</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zu den Perioden-spezifischen Patientenkollektiven (jeweils <i>Safety Set</i>)</p>	Period 1 Treatment	N	Mean Difference in Period 1 and Period 2 Baseline	P Value	95% CI Lower Bound	95% CI Upper Bound	FEV₁%						IVA	77	-0.06	0.9298	-1.32	1.20	Placebo	74	0.29	0.6888	-1.16	1.74	TEZ/IVA	76	0.46	0.3964	-0.61	1.53	CFQ-R "Atmungssystem" (Punkte)						IVA	79	0.37	0.8289	-3.05	3.80	Placebo	75	-1.79	0.3591	-5.66	2.08	TEZ/IVA	80	-0.37	0.8308	-3.79	3.05	Schweißchlorid-Konzentration (mmol/l)						IVA	71	0.57	0.6119	-1.66	2.80	Placebo	67	0.63	0.6858	-2.45	3.71	TEZ/IVA	76	-1.06	0.3426	-3.27	1.15	
Period 1 Treatment	N	Mean Difference in Period 1 and Period 2 Baseline	P Value	95% CI Lower Bound	95% CI Upper Bound																																																																											
FEV₁%																																																																																
IVA	77	-0.06	0.9298	-1.32	1.20																																																																											
Placebo	74	0.29	0.6888	-1.16	1.74																																																																											
TEZ/IVA	76	0.46	0.3964	-0.61	1.53																																																																											
CFQ-R "Atmungssystem" (Punkte)																																																																																
IVA	79	0.37	0.8289	-3.05	3.80																																																																											
Placebo	75	-1.79	0.3591	-5.66	2.08																																																																											
TEZ/IVA	80	-0.37	0.8308	-3.79	3.05																																																																											
Schweißchlorid-Konzentration (mmol/l)																																																																																
IVA	71	0.57	0.6119	-1.66	2.80																																																																											
Placebo	67	0.63	0.6858	-2.45	3.71																																																																											
TEZ/IVA	76	-1.06	0.3426	-3.27	1.15																																																																											

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und <i>Full Analysis Set</i> (FAS)) liegt im Studienbericht der Studie VX14-661-108 eine Tabelle vor, die detailliert auf die evtl. Abbrüche einer Behandlungsperiode oder der Studie insgesamt (und ihre Gründe) eingeht (40). Diese Information, die im klinischen Studienbericht (<i>Clinical Study Report</i>, CSR) der Studie VX14-661-108 enthalten ist, sollte die Unsicherheiten zu Ausschlussgründen von Behandlungsperiode 2 auszuräumen gestatten.</p> <p>Der G-BA kritisiert – und bewertet dies als zusätzlichen Unsicherheitsfaktor bezüglich des Verzerrungspotentials – dass Unklarheit über die Methode der Erzeugung der Randomisierungs-Sequenz bestünde. Im Herstellerdossier würde sich die Angabe befinden, dass die Randomisierungs-Sequenz vom pU selbst computergeneriert worden wäre, hingegen würden die Studienunterlagen aussagen, dass diese von einem externen Dienstleister bereitgestellt werden sollte (Cytel Inc.). Jedoch befindet sich im Anhang 4-E des Moduls 4B des Nutzendossiers die korrekte Angabe im CONSORT-Statement für die Studie VX14-661-108, dass die Randomisierungs-Sequenz von Cytel Inc. generiert wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die genannten Punkte, die dazu führten, dass die Studie VX14-661-108 lt. G-BA-Einschätzung als mit unklarem Verzerrungspotential</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>behaftet bewertet wurde, sollten nach der Sichtung der hier zusätzlich dargestellten (Vergleichbarkeit der Perioden-Baseline-Werte) Informationen bzw. der noch einmal hervorgehobenen, bereits enthaltenen Informationen (Drop-out Rate und –Gründe je Periode und Behandlung sowie Erzeuger der Randomisierungs-Sequenz) überprüft werden.</p> <p>Im Ergebnis sollte die Studie VX14-661-108 vom G-BA als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet eingestuft werden.</p>	
AWG B S. 40	<p>Anmerkung: Angabe der tatsächlichen RF-Mutationstypen der in die Studie VX14-661-108 eingeschlossenen Patienten</p> <p>Der G-BA merkt an, dass sich außer dem Faktor „Typ der RF-Mutation“ – der im Studienbericht dargestellt ist - und der auch im Modul 4B des Dossiers als Subgruppenfaktor verwendet wurde, keine Übersicht der RF-Mutationen, mit denen Patienten in die Studie VX14-661-108 tatsächlich eingeschlossen wurden, findet. Diese Aussage trifft zu. Jedoch findet sich eine solche Aufstellung im online-Supplement der Vollpublikation der Studie (41).</p> <p>Auch im „<i>Rapporteurs Day 195 Joint CHMP and PRAC response assessment report</i>“ findet sich im Rahmen der über die Mutations-Klasse hinausgehenden Subgruppenanalyse des primären Endpunktes FEV₁% separat nach der konkret vorliegenden RF-Mutation (42) eine Tabellierung aller eingeschlossener RF-</p>	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mutationen. Aus diesen Tabellen kann die exakte Anzahl von Patienten mit den gelisteten Mutationen in der Studie für die Behandlungsarme festgestellt werden. Für die Placebo (BSC)-Behandlungsgruppe wurden alle Patienten für jede in der Studie tatsächlich vertretene Mutation subsummiert. Diese Darstellung dient primär dem für den Assessment Report bezweckten Vergleich zwischen TEZ/IVA und Placebo (und dem hier nicht interessierenden Vergleich gegen IVA) hinsichtlich der Behandlungseffekte auf das FEV₁%.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	
AWG B S.37 und S. 64	<p>Anmerkung: Klarstellung zu den verwendeten Analysemodellen bei kontinuierlichen Endpunkten: gemischte Modelle mit Messwiederholungen (<i>mixed models with repeated measurements, MMRM</i>)</p> <p>Der G-BA äußert Zweifel an der Art der durchgeführten Analysen und schließt aus den Tabellenüberschriften, dass es sich um „lineare Mixed-Effects-Modelle“ handeln würde anstatt der im Nutzendossier (Modul 4B) beschriebenen MMRM. Dem ist jedoch nicht so; es handelt sich tatsächlich in jedem Fall um MMRM, auch wenn in Tabellenüberschriften im klinischen Studienbericht und in den Zusatzanalysen teilweise die Bezeichnung „lineare Mixed-Effects-</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Modelle“ angegeben wurde.</p> <p>Dazu ist zunächst zu sagen, dass aus den Begriffen ohnehin kein Widerspruch hervorgeht, da es sich auch bei MMRM um <u>lineare</u> Mixed-Effects-Modelle handelt.</p> <p>Tatsächlich ist aber in allen Modellen, die mit der SAS-Prozedur PROC MIXED berechnet wurden, ein Repeated-Statement enthalten. Dieser Faktor ist ganz generell in allen Modellen (im CSR und in den Zusatzanalysen) und unabhängig vom Endpunkt deshalb unumgänglich, da die Behandlungsperiode für die Patienten einen Messwiederholungsfaktor („repeated“) bedeutet.</p> <p>Der Unterschied zwischen den Analysen im CSR und den Zusatzanalysen (also allen Subgruppenanalysen für kontinuierliche Endpunkte, sowie pauschal für alle Analysen von allen kontinuierlichen Endpunkte, die nicht im CSR berichtet worden waren) besteht lediglich in der Schätzung der Kovarianzmatrix (<i>compound symmetry</i>, CS). In den Modellen, die dem CSR zugrunde liegen, kann die Kovarianzmatrix pro Behandlungs-Sequenzgruppe separat geschätzt werden, was in den Modellen der Zusatzanalysen nicht der Fall war. In Letzteren konnte nur eine gemeinsame CS-Kovarianzmatrix für alle Patienten geschätzt werden. Dies wurde deshalb vereinfachend so gewählt, da in den Zusatzanalysen nur noch die zwei Behandlungen TEZ/IVA und Placebo (BSC) vertreten waren und in den CSR-Modellen immer drei Behandlungen (IVA, TEZ/IVA und Placebo (BSC)). Der dadurch ggfs. größeren</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Heterogenität der Daten sollte durch diesen zusätzlichen Modellierungsschritt Rechnung getragen werden.</p> <p>Konkret wurde also im CSR das Folgende Statement für die Modellierung der Messwiederholungen in PROC MIXED verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • repeated period/sub=subject type=cs group=group; <p>und in den Modellen der Zusatzanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • repeated period/sub=subject type=cs; <p>Daraus ergibt sich jedoch, dass diese beiden Modelle zu MMRM zu zählen sind. Bei der Datenstruktur ist ein weiterer Grad an Messwiederholungen auch nicht erforderlich, da die analysierten Endpunkte ohnehin aus der Differenz des jeweiligen Mittelwerts zu Woche 4 und Woche 8 zum Baselinewert berechnet werden und der einzige noch vorliegende Messwert zu Tag 15 ohnehin keine Rolle spielt und daher nicht berücksichtigt wird. Damit ist der Faktor „Behandlungsperiode („period“) der einzige Messwiederholungsfaktor von Relevanz für die Auswertungen der kontinuierlichen Endpunkte und dieser ist in allen Modellen enthalten.</p> <p>Die ebenfalls noch als unklar kritisierte Testsequenz des für den primären Endpunkt spezifizierten hierarchischen Testverfahrens (s. 64), spielt für die Nutzenbewertung als post hoc-Betrachtung ohnehin keine Rolle.</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Richtigstellung der Vermutung, dass es sich bei den durchgeführten Analysemodellen für kontinuierliche Endpunkte nicht um MMRM handeln würde.	
AWG B S. 40/41 und S.62	<p>Anmerkung: Festgestellte Abweichungen zwischen dem klinischen Studienbericht (CSR) und den im Modul 4B angegebenen mittleren BMI-Werten zu Studien-Baseline</p> <p>Der G-BA hat festgestellt, dass hinsichtlich dieser Angaben eine Diskrepanz besteht. Dies beruht tatsächlich auf einem Übertragungsfehler in Tabelle 4-11 in Modul 4B (Baseline-Charakteristika). Diese Werte werden jedoch im Zusammenhang mit der eigentlichen Beschreibung der Behandlungseffekte des BMI im Modul 4B für die relevanten Behandlungen in Tabelle 4-28 angegeben und sind dort korrekt und in Übereinstimmung mit dem CSR.</p> <p>Die korrekten BMI-Werte zu Studien-Baseline für die Patienten, die in Periode 1 TEZ/IVA bzw. Placebo erhielten, lauten $23,61 \pm 4,63$ bzw. $24,56 \pm 5,04$ (Angabe jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung [kg/m²]).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p>	Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>AWG B</p> <p>S. 37 und S. 67</p>	<p>Anmerkung: Korrektur zu den Angaben der Adjustierungen in den Analysen zum CFQ-R – alle Domänen außer „Atmungssystem“</p> <p>Der G-BA hat implausible Angaben zur Adjustierung aller CFQ-R-Domänen (außer der Domäne „Atmungssystem“) gefunden. In den Fußnoten der entsprechenden Zusatzauswertungs-Tabellen war für alle Auswertungen, die die Selbstbeurteilung betreffen, ein redaktioneller Fehler enthalten; die Angaben für alle Auswertungen bezüglich der CFQ-R Fremdbeurteilung (Eltern/Versorgungspersonen) waren hingegen korrekt.</p> <p>Entgegen der fehlerhaften Benennung in den betreffenden Fußnoten erfolgte die Adjustierung – wie auch absolut üblich und im CSR ebenfalls beschrieben und durchgeführt – nach dem Baseline-Wert der jeweiligen CFQ-R-Domäne und nicht nach dem Baseline-Wert für CFQ-R „Atmungssystem“. Es wurde dafür jeweils Studien-Baseline (und nicht Perioden-Baseline) herangezogen, da von einer sehr hohen Stabilität der Patienten über den Studienverlauf aufgrund der sehr langen wash-out Phase auszugehen war. Diese Annahme hat sich sehr gut bestätigt (siehe auch weiter oben in der Stellungnahme, spezifische Anmerkungen zum Cross-Over-Design und dem Ausschluss eines möglichen Carry-Over Effekts). Dadurch trägt diese Adjustierungsmethode für die vorliegende Studie sicher nicht zu einem Bias bei.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung der Richtigstellung hinsichtlich der Variablen, die als Baseline-Variable zur Adjustierung bei allen sonstigen CFQ-R-Domänen (außer „Atmungssystem“) für die Scores der Selbstbeurteilung des Patienten tatsächlich herangezogen wurden.	
AWG B S. 35/36, S. 55, S. 68/69 sowie S. 72/73	<p>Anmerkung: Hohe Verzerrung der Sicherheitsendpunkte wegen selektiven Berichtens</p> <p>Der G-BA geht davon aus, dass alle Sicherheitsendpunkte „selektiv berichtet“ worden seien – und zwar sowohl im CSR, in den vorgelegten Zusatzauswertungen, als auch im Herstellerdossier. Diese Einschätzung ist falsch und kann wie folgt richtig gestellt werden:</p> <p>Alle Sicherheitsendpunkte wurden entsprechend der Definition von „unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse“ (<i>treatment emergent adverse events</i>, TEAE) berichtet. Dieser Konvention wird strikt im CSR, in den vorgelegten Zusatzauswertungen zu den Sicherheitsendpunkten (unerwünschten Ereignissen) und im Dossier (Modul 4B) gefolgt. Dies ist im CSR klar definiert – siehe Abschnitt 9.7.3.1 (S.44), Abschnitt 9.7.5.1 (S.57) und im Abschnitt 12.2 (S. 93ff) (43).</p> <p>Demnach umfassen die berichteten TEAE alle unerwünschten Ereignisse aus der <i>treatment-emergent</i> (TE)-Periode, die die unmittelbare Behandlungsperiode und die entsprechende Follow-up-</p>	<p>In der Studie 108 zeigte sich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE \geq Grad 3) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen TEZ/IVA und dem Kontrollarm.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt werden.</p> <p>Die häufigsten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT (mit einem Cut-off bei \geq 10% Inzidenz in einem der Arme) waren in der Studie 108: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC), insbesondere Husten (PT), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), insbesondere infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF (PT), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), insbesondere Kopfschmerzen (PT), sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) und Untersuchungen (SOC). Es zeigte sich nur für den Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Periode umfasst – und zwar sowohl für die Behandlungsperiode 1 als auch für Periode 2. Damit erfolgte dies wie international üblich inkl. einer Nachbeobachtungsperiode von 28 Tagen nach dem jeweiligen Behandlungsende, in der auftretende unerwünschte Ereignisse noch (möglicher Weise) mit der vorhergehenden Behandlung im Zusammenhang stehend gezählt werden. Unerwünschte Ereignisse, die darüber hinaus evtl. noch später aufgetreten sind (die wash-out-Periode zwischen Behandlungsperiode 1 und 2 dauerte mit 8 Wochen bspw. länger, als die TE-Periode), wurden im Studienbericht zusätzlich einzeln als „post treatment AE“ berichtet (siehe S. 57 und Tabelle 14.3.2.2 des CSR, (43)).</p> <p>Lediglich in den Operationalisierungen zu den Sicherheitsendpunkten im Herstellerdossier (Modul 4B) ist dies verkürzt als „bis Woche 8“ formuliert, ohne die Follow-up-Periode zu erwähnen und hat daher vermutlich zu dem Missverständnis geführt. Aus den Zusatzauswertungen, die unter jeder Ergebnistabelle im Dossier zitiert sind, geht jedoch und in Übereinstimmung zum CSR klar hervor, dass es sich mit jeweils angegebenen TEAE um Ereignisse aus der „TE-Periode“, d.h. Behandlungs- und jeweiligen Follow-up-Periode von 28 Tagen, handelt.</p> <p>Wie gezeigt wurde, liegt somit kein Grund vor, die berichteten Sicherheitsendpunkte als „hoch verzerrt“ (Formulierung des G-BA) bzw. als mit hohem Verzerrungspotential behaftet einzustufen</p>	<p>Brustraums und des Mediastinums (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle (RR [95%-KI]: 0,8 [0,6; 0,997]; p=0,0471).</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Da kein selektives Berichten der Sicherheitsendpunkte vorliegt, liegt kein Grund vor, deren Verzerrungspotential als hoch einzustufen. Daher bittet Vertex um Anpassung dieser Einschätzung.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>AWG B</p> <p>IQWiG-Bewertung S. 10</p>	<p>Anmerkung: Nachvollziehbarkeit der Untergrenze der Patientenzahl</p> <p>Zur Abschätzung der Zahl der Patienten, die in Deutschland heterozygot bezüglich der F508del-Mutation und einer der seltenen, von der Zulassung für TEZ/IVA (+IVA) umfassten <i>Residual Function</i>-Mutationen (Restfunktions-Mutationen, RF-Mutationen) auf dem zweiten Allel sind, war es erforderlich, auch Angaben aus CF-Registern anderer Länder heranzuziehen. Dies ergibt sich aus einer relativ „grobkörnigen“ Darstellung der Mutationshäufigkeiten im Registerbericht des deutschen Mukoviszidose-Registers (30). Es werden da nur Mutationen aufgeführt, die bei mindestens 50 Patienten bzw. Allelen aufgetreten sind.</p> <p>Das IQWiG konnte diesen Herleitungs-Weg auch weitgehend nachvollziehen. Es kritisiert einerseits, dass mit der Anzahl von Patienten anstatt der Anzahl der Allele gerechnet wurde. Dies ist jedoch durch die Natur der Sache bedingt, da für jeden Patienten zwei</p>	<p>Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (02. August 2018) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet „zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren und älter, die homozygot für die <i>F508del</i>- Mutation im CFTR-Gen sind“ zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen¹.</p> <p>Dieser Betrag weicht von der Berechnung des</p>

¹ <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 04.04.2019]

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Allele zu berücksichtigen sind und eben insbesondere Patienten, die hinsichtlich der von der Zulassung umfassten RF-Mutationen homozygot wären oder eine Kombination der RF-Mutation mit einem anderen Allel als F508del vorliegen hätten, nicht gezählt werden dürfen. Insofern musste der eingeschlagene Weg gewählt werden, mittels bestimmter Annahmen aus den (mehr oder weniger genau) berichteten RF-Allel-Häufigkeiten aus anderen, hinsichtlich der CF-Prävalenz als vergleichbar eingeschätzten Ländern, auf die Patientenzahl in der Indikation (AWG B) zu schließen.</p> <p>Weiterhin ergibt sich eine gedankliche Schwierigkeit bei dem Schritt, aus den Häufigkeiten der Patienten mit RF-Mutationen aus den Ländern, in deren Registerberichten eine weniger grobkörnige Angabe als für Deutschland enthalten ist, eine Spannweite für alle heterozygoten RF-Patienten in Deutschland (also auch für solche, die im Bericht nicht auftauchen, aber zur Indikation gehören), zu treffen.</p> <p>Dazu gibt es zwei mögliche Wege. Der im Dossier eingeschlagene Weg setzt die (je Land) berichtete Anzahl von Patienten mit mindestens einem RF-Allel zu allen genotypisierten CF-Patienten ins Verhältnis und leitet daraus einen „Korrekturfaktor“ für Deutschland ab. Dieser ist erforderlich, da in Deutschland wegen des schon</p>	<p>pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 5720 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat (8042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aus den 10 855 Allelen mit bekannten Mutationen haben 7569 Allele (69,73 %) eine <i>F508del</i>-Mutation und 201 Allele (1,85 %) entweder 2789+5G→A oder 3849+10kbC→T². Da 1,85 % ausschließlich 2 von den 14 Mutationen im CFTR-Gen in der Indikation entspricht, wird diese Angabe für die 14 zu berücksichtigenden Mutationen hochgerechnet. Hierzu werden Angaben aus einem französischen und einem amerikanischen Register berücksichtigt. Im

²Nährlich L, Burkhart M, Wiese B (Ed). Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2016. Bonn: Mukoviszidose Institut; 2017.
https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2016.pdf.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erwähnten „grobkörnigen“ Berichtens von Allel-Häufigkeiten die Anzahl der RF-Patienten aus dem Registerband eine Unterschätzung der Zielpopulation für AWG B darstellt. Es ergaben sich daraus Werte von 42 % (für Frankreich) bzw. 76 % für die USA. Das sind die Faktoren, die zur Extrapolation der Angaben für Deutschland als Minimum bzw. Maximum herangezogen wurden. Diese führen entsprechend zum Maximum und Minimum der für Deutschland resultierenden Patientenzahl. Es zeigte sich dann, dass es in Frankreich eine auffällig abweichende Häufigkeit einiger RF-Mutationen gab, so dass evident wurde, dass diese 42 % ein zu kleiner Wert für die Extrapolation wäre, weshalb im Dossier dieser Faktor – immer noch konservativ abgeschätzt – statt dessen auf 50 % gesetzt wurde.</p> <p>Das IQWiG hat jedoch einen anderen Weg gesehen (oder die Ausführungen im Modul 3B waren dahingehend nicht klar genug) und hat stattdessen den Anteil der beiden RF-Mutationen, die sowohl in Frankreich, den USA <u>als auch</u> in Deutschland berichtet wurden, an allen RF-Mutationen herangezogen. Es sind dies die Mutationen „3849+10kbC->T“ und „2789+5->A“. Aus dieser Betrachtung ergibt sich für Frankreich ein nur geringfügig anderer Faktor als der aus der Herangehensweise im Dossier, nämlich 45 %, für die USA jedoch ein deutlich anderer, nämlich 59 %.</p>	<p>amerikanischen Register beträgt der Anteil von 2789+5G→A und 3849+10kbC→T an allen 14 Mutationen ca. 59 %³ und im französischen Register beträgt dieser Anteil ca. 50 %⁴. Basierend auf diesen Angaben ergeben sich 350 (= 8000 * 69,73 % * 1,85 % / 59 % * 2) bis 413 (= 8000 * 69,73 % * 1,85 % / 50 % * 2) Patientinnen und Patienten.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Der Anteil der Patienten ab 12 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 72,6 %³ (254-300 Patienten). 3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,29 % ergeben sich 222-262 Patienten in der Zielpopulation. <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Anteilsspanne für 2789+5G→A und 3849+10kbC→T an allen 14 Mutationen stellt eine Überschätzung dar.</p>

³ French Cystic Fibrosis Registry. Annual data report 2015, 05.2017.

⁴ Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2016 annual data report, 08.2017

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der im Dossier verwendete Faktor von 76 % für die USA, der zu der Untergrenze der Patientenzahl für Deutschland führt, ist daher nicht falsch, sondern er beruht, wie dargestellt, auf einem anderen gedanklichen Ansatz zur Extrapolation, als der des IQWiG. Für Frankreich fällt der Unterschied der beiden Wege weniger auf (zumal das IQWiG auf S. 9 oben bei der Wiedergabe des Vorgehens im Dossier den Wert auch falsch mit 45 % statt mit 42 % wiedergibt). Daher erschien nur die Angabe für die Untergrenze (aus den USA-Daten abgeleitet) als nicht nachvollziehbar.</p> <p>Vertex schließt sich aber dem Gedankengang des IQWiG an und findet die Spannweite von 59 % bis 50 % ebenfalls plausibel und nachvollziehbar. Es ergibt sich damit eine Spannweite von zunächst neu 251 ($5.720 * 0,6973 * 0,0185 / 0,59 * 2 = 251$) bis (unverändert) 295 Patienten (jeweils aufgerundete Patientenzahlen).</p> <p>Diese Anzahlen müssen – wie bereits im Dossier - wegen der Alterseinschränkung der Zulassung (Mindestalter 12 Jahre) und der Berücksichtigung des GKV-Anteils auf 160 bis 188 Patienten im AWG B für den Bereich der GKV reduziert werden. Diese neue, vom IQWiG vorgeschlagenen, Untergrenze der Patientenzahl erscheint Vertex nachvollziehbar. Die generelle Erhöhung der Patientenzahl durch die Annahme einer Basis-Anzahl von 8.000 CF-Patienten in Deutschland wird hingegen nicht als plausibel angesehen (siehe dazu die Ausführungen im allgemeinen Teil dieser Stellungnahme.)</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Anpassung der im Modul 3B angegebenen Patientenzahl im AWG B für den Bereich der GKV auf 160 bis 188 Patienten (statt bisher 126 bis 188 Patienten).	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Lumacaftor/Ivacaftor. 2016.
3. Barreiro, TJ, Perillo, I. An Approach to Interpreting Spirometry. *American Family Physician*. 2004;69(5):1107-14.
4. Corey, M. Power considerations for studies of lung function in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(4):334-7.
5. European Medicines Agency (EMA). 2009. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis; Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis_en.pdf [Zugriff am: 15.03.2019].
6. VanDevanter, DR, Kahle, JS, O'Sullivan, AK, Sikirica, S, Hodgkins, PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros*. 2015.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). 2018.
8. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFF). Annual Data Report, Bethesda, Maryland 2014. Available from: https://www.cff.org/2013_CFF_Patient_Registry_Annual_Data_Report.pdf.
9. Liou, TG, Elkin, EP, Pasta, DJ, Jacobs, JR, Konstan, MW, Morgan, WJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010;9(4):250-6.
10. Sawicki, GS, McKone, EF, Pasta, DJ, Millar, SJ, Wagener, JS, Johnson, CA, et al. Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(7):836-42.
11. Kerem, E, Reisman, J, Corey, M, Canny, GJ, Levison, H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;326(18):1187-91.
12. George, PM, Banya, W, Pareek, N, Bilton, D, Cullinan, P, Hodson, ME, et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ*. 2011;342:d1008.
13. Weill, D, Benden, C, Corris, PA, Dark, JH, Davis, RD, Keshavjee, S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(1):1-15.
14. Sens, B, Stern, M. *Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012*. 2013.
15. O'Sullivan, BP, Freedman, SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-904.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor. 2013.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet). 2015.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor. 2016.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor. 2016.

20. Waters, V, Ratjen, F. Pulmonary Exacerbations in Children with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12 Suppl 2:S200-6.

21. Bhatt, JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):205-16.

22. Cystic Fibrosis Trust. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. 2009.

23. de With, K, Allerberger, F, Amann, S, et.al. S3-Leitlinie: Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. 2013.

24. Collaco, JM, Green, DM, Cutting, GR, Naughton, KM, Mogayzel, PJ, Jr. Location and duration of treatment of cystic fibrosis respiratory exacerbations do not affect outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(9):1137-43.

25. Flume, PA, Mogayzel, PJ, Jr., Robinson, KA, Goss, CH, Rosenblatt, RL, Kuhn, RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(9):802-8.

26. Smyth, A, Elborn, JS. Exacerbations in cystic fibrosis: 3--Management. *Thorax.* 2008;63(2):180-4.

27. Wolter, JM, Bowler, SD, Nolan, PJ, McCormack, JG. Home intravenous therapy in cystic fibrosis: a prospective randomized trial examining clinical, quality of life and cost aspects. *Eur Respir J.* 1997;10(4):896-900.

28. Cogen, JD, Rosenfeld, M. Treating Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations: In the Hospital with a Physician or at Home under Your Own Supervision? *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(2):169-70.

29. Doring, G, Flume, P, Heijerman, H, Elborn, JS, Consensus Study, G. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros.* 2012;11(6):461-79.

30. Nährlich, L, Burkhart, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. 2017.

31. IQWiG. Tezacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V - Dossierbewertung, Auftrag G18-20, IQWiG-Berichte Nr. 727. 2019.

32. Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose. Selbstbestimmt leben mit Mukoviszidose [online].

33. Nährlich, L, Burkhart, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2013. 2016.

34. Nährlich, L, Burkhart, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2015. 2016.
35. Nährlich, L, Burkhart, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2014. 2016.
36. Orenti, A, Zolin, A, Naehrlich, L, van Rens, J. ECSF Annual Report 2016. 2018.
37. Nährlich, L, Burkhart, M, Wosniok, j. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018.
38. Vertex Pharmaceuticals Inc. Study VX14-661-106 exploratory PRO tables, Deutsch. 2019.
39. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited. Responses to Day 120 List of Questions, CHMP Question 181. 2018.
40. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report, Protocol VX14-661-108, Version 1.0, 09.06.2017 - Table 14.1.1. 2017.
41. Rowe, SM, Daines, C, Ringshausen, FC, Kerem, E, Wilson, J, Tullis, E, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. N Engl J Med. 2017;377(21):2024-35.
42. European Medicines Agency (EMA). Rapporteurs Day 195 Joint CHMP and PRAC response assessment report Tezacaftor/Ivacaftor, Seiten 78 - 81. 2018.
43. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report, Protocol VX14-661-108, Version 1.0, 09.06.2017. 2017.

5.2 Stellungnahme der Professor Tümmler

Datum	19.03.2019
Stellungnahme zu	Tezacaftor/Ivacaftor
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Burkhard Tümmler, Klinische Forschergruppe ‚Molekulare Pathologie der Mukoviszidose‘ und Christiane Herzog Zentrum für Mukoviszidosekranke, Medizinische Hochschule Hannover

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Tümmler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Berechnung der Studienpopulation für die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren, die compound heterozygot für die p.Phe508del Mutation und eine von 14 PS CF Mutationen sind</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen hat nicht die aktuellen Daten für die CFTR Genotypfrequenzen in der globalen CF Population berücksichtigt, die bei cftr2 abgerufen werden können (https://www.cftr2.org/).</p> <p>Am 12. März 2019 lagen funktionelle und/oder klinische Daten von CFTR Genotypen von 89057 Patienten vor. Zu allen 14 Genotypen liegen Frequenzdaten vor, so dass das Institut den Anteil der Patienten mit diesen Genotypen in der deutschen CF Population verlässlich hätte abschätzen können:</p> <table border="1" data-bbox="138 938 1099 1294"> <thead> <tr> <th>CFTR Mutationsgenotyp</th> <th>Zahl der Patienten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>F508del / P67L</td> <td>186</td> </tr> <tr> <td>F508del / R117C</td> <td>91</td> </tr> <tr> <td>F508del / L206W</td> <td>235</td> </tr> <tr> <td>F508del / R352Q</td> <td>64</td> </tr> <tr> <td>F508del / A455E</td> <td>355</td> </tr> <tr> <td>F508del / D579G</td> <td>23</td> </tr> </tbody> </table>	CFTR Mutationsgenotyp	Zahl der Patienten	F508del / P67L	186	F508del / R117C	91	F508del / L206W	235	F508del / R352Q	64	F508del / A455E	355	F508del / D579G	23	<p>Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (02. August 2018) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet „zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren und älter, die homozygot für die <i>F508del</i>- Mutation im CFTR-Gen sind“ zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen¹.</p> <p>Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 5720 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat (8042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).</p>
CFTR Mutationsgenotyp	Zahl der Patienten														
F508del / P67L	186														
F508del / R117C	91														
F508del / L206W	235														
F508del / R352Q	64														
F508del / A455E	355														
F508del / D579G	23														

¹ <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 04.04.2019]

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Tümmler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<table border="0"> <tr> <td>F508del / 711+3 A-G</td> <td style="text-align: right;">42</td> </tr> <tr> <td>F508del / S945L</td> <td style="text-align: right;">100</td> </tr> <tr> <td>F508del / S977F</td> <td style="text-align: right;">10</td> </tr> <tr> <td>F508del / R1070W</td> <td style="text-align: right;">29</td> </tr> <tr> <td>F508del / D1152H</td> <td style="text-align: right;">358</td> </tr> <tr> <td>F508del / 2789+5 G-A</td> <td style="text-align: right;">612</td> </tr> <tr> <td>F508del / 3272-26 A-G</td> <td style="text-align: right;">329</td> </tr> <tr> <td>F508del / 3849 + 10kb C-T</td> <td style="text-align: right;">651</td> </tr> </table> <p>Summe: 3085 Patienten, d.h. 3,46% der Gesamtpopulation</p> <p>Unter der Annahme, dass in Deutschland 72,6% der deutschen CF Patienten älter als 12 Jahre sind, der GKV Anteil 87,29% beträgt und die CF Population in Deutschland 5720 Patienten (Abschätzung des pU) beträgt, errechnet sich ein Erwartungswert für die Patientenpopulation von 126 Patienten.</p> <p>Unter der Annahme, dass in Deutschland 72,6% der deutschen CF Patienten älter als 12 Jahre sind, der GKV Anteil 87,29% beträgt und die CF Population in Deutschland 8000 Patienten</p>	F508del / 711+3 A-G	42	F508del / S945L	100	F508del / S977F	10	F508del / R1070W	29	F508del / D1152H	358	F508del / 2789+5 G-A	612	F508del / 3272-26 A-G	329	F508del / 3849 + 10kb C-T	651	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aus den 10 855 Allelen mit bekannten Mutationen haben 7569 Allele (69,73 %) eine <i>F508del</i>-Mutation und 201 Allele (1,85 %) entweder 2789+5G→A oder 3849+10kbC→T². Da 1,85 % ausschließlich 2 von den 14 Mutationen im CFTR-Gen in der Indikation entspricht, wird diese Angabe für die 14 zu berücksichtigenden Mutationen hochgerechnet. Hierzu werden Angaben aus einem französischem und einem amerikanischen Register berücksichtigt. Im amerikanischen Register beträgt der Anteil von 2789+5G→A und 3849+10kbC→T an allen 14 Mutationen ca. 59 %³ und im französischen Register beträgt dieser Anteil ca. 50 %⁴. Basierend auf diesen Angaben ergeben sich 350 (= 8000 * 69,73 % * 1,85 % / 59 % * 2) bis 413 (= 8000 * 69,73 % * 1,85 % / 50 % * 2) Patientinnen und Patienten. 2. Der Anteil der Patienten ab 12 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 72,6 %³ (254-300 Patienten). 3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,29 % ergeben sich 222-262 Patienten in der Zielpopulation. <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Anteilsspanne für 2789+5G→A und 3849+10kbC→T an allen 14</p>
F508del / 711+3 A-G	42																
F508del / S945L	100																
F508del / S977F	10																
F508del / R1070W	29																
F508del / D1152H	358																
F508del / 2789+5 G-A	612																
F508del / 3272-26 A-G	329																
F508del / 3849 + 10kb C-T	651																

²Nährlich L, Burkhart M, Wiese B (Ed). Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2016. Bonn: Mukoviszidose Institut; 2017.
https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2016.pdf.

³ French Cystic Fibrosis Registry. Annual data report 2015, 05.2017.

⁴ Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2016 annual data report, 08.2017

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Tümmler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Abschätzung des Instituts) beträgt, errechnet sich ein Erwartungswert für die Patientenpopulation von 176 Patienten.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit hat die Zielpopulation zu 222 bis 262 CF Patienten abgeschätzt.</p> <p>Fazit: Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen hat die Größe der Zielpopulation im Anwendungsgebiet B überschätzt.</p>	<p>Mutationen stellt eine Überschätzung dar.</p>
<p>Bezug: 2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte:FEV1%</p> <p>In Ihrem Text beurteilen Sie ‚die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz‘. Sie schreiben zum Endpunkt ‚FEV1‘ auf S. 19: „Analysen basierend auf Erhebungen des FEV1% werden als nicht patientenrelevant eingeschätzt.“ Diese Einschätzung begründen Sie auf S. 22 wie folgt: „Bei den zitierten Untersuchungen zum Nachweis der Validität des FEV1% als Surrogatendpunkt handelt es sich hauptsächlich um Kohortenstudien, prognostische Modellierungen oder klinische Studien, in denen FEV1% als Endpunkt gewählt wurde. Diese Untersuchungen beschreiben der prädiktiven Eigenschaften des FEV1%, sind aber nicht geeignet die Validität des FEV1% als Surrogat für Mortalität zu belegen...</p> <p>Obwohl FEV1% mit einer besonderen diagnostischen und prognostischen Bedeutung bei CF einhergeht, wird anhand dieses spirometrischen Parameters die von den Patientinnen und Patienten wahrnehmbare Symptomatik nicht direkt abgebildet. Es</p>	<p>a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind</p> <p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Die absolute Veränderung des FEV₁% zu Woche 24 betrug in der Studie 106 im Mittel +3,60% im TEZ/IVA-Arm und -1,47% im Kontrollarm. In der Studie 106 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt (MWD [95%-KI]: 4,79 [3,58; 6,00]; p < 0,0001).</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Tümmler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>liegen keine Daten vor, die die Validität des FEV₁% als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte belegen.“</p> <p>Diese Ausführungen, Bewertungen und Schlussfolgerungen widersprechen dem aktuellen Stand der Forschung und meiner mittlerweile 38jährigen Betreuung von Mukoviszidosepatienten:</p> <p>1958 entwickelten Shwachman und Kulczycki den ersten allgemeinen klinischen Score, um den klinischen Befall und den Schweregrad bei einem Mukoviszidosepatienten zu beurteilen [1]. Anfang der 1970er Jahre fanden Lungenfunktionsmessungen Eingang in die Versorgung von lungenkranken Menschen. Folgerichtig erweiterten Taussig et al. die subjektive Beurteilung des Lungenbefalls durch Lungenfunktionsresultate (Vitalkapazität und 1-Sekundenkapazität FEV₁) [2]. Dieses klinische Evaluationssystem von Taussig et al. wurde zum US-nationalen Standard erklärt. Seit dieser Zeit wird FEV₁ als zentrales Qualitätskriterium für den klinischen Zustand und die Versorgung des einzelnen Patienten, der Patienten an einem CF Zentrum und der Patienten in einem Land herangezogen. Die FEV₁ ist somit der zentrale Wert für die Beurteilung des Langzeitverlaufs des einzelnen Patienten, die frühzeitige Diagnose einer pulmonalen Exazerbation und die Beurteilung der Versorgungsqualität der CF im lokalen, nationalen und internationalen Vergleich.</p> <p>Der Basisdefekt der Mukoviszidose führt zur vermehrten Produktion respiratorischen Sekrets. Frühzeichen der Lungenerkrankung bei CF ist daher eine Ventilationsinhomogenität, die sich schon bei Patienten mit</p>	<p>b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind 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</p> <p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde als absolute Veränderung über 4 und 8 Wochen Behandlung gemessen. Die absolute Veränderung des FEV₁% zu Woche 4 und 8 betrug in der Studie 108 im Mittel +6,4% im TEZ/IVA-Arm und -0,3% im Kontrollarm. In der Studie 108 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt (MWD [95%-KI]: 6,7 [5,5; 7,8]; p < 0,0001).</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Tümmler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>altersnormaler Spirometrie mit Gasaustauschverfahren nachweisen lässt. Mit Ausnahme dieser initialen Phase ist FEV1% das sensitivste patientenrelevante Kriterium zur Beurteilung der prognosebestimmenden Lungenerkrankung bei CF.</p> <p>Der jährliche Verlust an FEV1% bestimmt Langzeitverlauf, Lebensqualität und Prognose [3, 4]. Dementsprechend wurden alters- und geschlechtskorrigierte FEV1-Perzentilen zur Beurteilung der klinischen Manifestation der CF beim einzelnen Patienten entwickelt, die sich gleichzeitig für lokale, nationale und internationale Vergleiche eignen [5]. Im Gegensatz zu der Behauptung in der Nutzenbewertung ist seit Jahrzehnten bekannt, dass die FEV1% der verlässlichste Parameter für Mortalität bei der Mukoviszidose ist [4]. Dementsprechend kommt der FEV1% auch eine zentrale Bedeutung bei der Evaluation der Indikation zur Lungentransplantation zu.</p> <p>Langzeiteffekte einer Dauermedikation lassen sich am besten durch ‚real-life‘ Registerdaten des Langzeitverlaufs der Lungenfunktion objektivieren, was sich beispielhaft anhand von FEV1 Longitudinaldaten des US CF Registers für die Hochdosistherapie mit Ibuprofen illustrieren lässt [6].</p> <p>Die Frequenz der pulmonalen Exazerbationen bestimmt heutzutage die Prognose der CF. Aktuelle Zentrums- und Registerdaten belegen, dass es regelhaft unter einer Exazerbation zu einem irreversiblen Lungenfunktionsverlust kommt [7, 8].</p>	

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Tümmler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fazit: Mit Ausnahme der klinisch asymptomatischen Patienten und der schwerstkranken sauerstoffpflichtigen Patienten in der respiratorischen Insuffizienz ist die FEV1% der wichtigste patientenrelevante Parameter zur Beurteilung des aktuellen Krankheitsbilds und des chronischen Verlaufs.</p> <p>Dieses Fazit möchte ich an drei Beispielen illustrieren. Die drei Patienten haben an der VX14-661-108 Studie teilgenommen. Ich habe bei den drei Patienten mittels CFTR Mutationsanalyse und/oder CF Elektrophysiologie in unserem Labor die Mukoviszidose diagnostiziert und sie anschließend über viele Jahre an unserer CF Ambulanz betreut.</p> <p>Bei einem 32-jährigen Lehrer verbesserte sich während der dreijährigen Einnahme von Tezacaftor/Ivacaftor die 1-Sekundenkapazität pro Quartal kaum merklich um jeweils absolut 1% bis 3%, ohne dass sich jemals die Lungenfunktion verschlechterte. Während der drei Jahre gab es keine beruflichen Fehlzeiten. In der Freizeit wurden weitgehend in Eigenleistung die Innenarbeiten für ein Einfamilienhaus ausgeführt. Der nach drei Jahren erzielte Zugewinn an FEV1% war patientenrelevant: Zunahme an Ausdauer und körperlicher Belastbarkeit.</p> <p>Eine 59-jährige Fernsehreporterin hatte in den Monaten vor Teilnahmebeginn an der VX14-661-108 Studie ihr zeitliches Engagement im Beruf reduziert. Bei einer FEV1 von 38% - 45% war sie schon unter leichter körperlicher Belastung schnell erschöpft und wurde luftnötig. Treppensteigen über mehr als zwei Stockwerke war ihr nicht mehr möglich. Innerhalb von sechs</p>	

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Tümmler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Monaten nach Beginn der Studie hatte sich ihre FEV1 um absolut mehr als 15% gebessert. Dieser Zugewinn blieb in der Folge stabil, so dass sie seitdem ohne Fehlzeiten wieder ihrem Beruf ohne Einschränkungen nachkommen kann.</p> <p>Bei einer 15-jährigen Schülerin hatte sich die Lungenfunktion von subnormalen Werten zu Beginn der Studie (FEV1 70 – 80% des Solls) binnen eines Jahres zu altersnormalen Werten verbessert (FEV1 105-110% des Solls). Unter dieser Zunahme kam es zu einem Zugewinn an Lebensqualität, da sie sich in Ausdauer, Belastbarkeit und Aktivitäten nicht mehr von ihren ‚Peers‘ unterscheidet.</p>	
<p>Bezug: 2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte: Absolute Veränderung des Schweißchlorids</p> <p>In Ihrem Text beurteilen Sie ‚die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz.‘ Sie schreiben zum Endpunkt ‚Absolute Veränderung des Schweißchlorids‘ auf S. 20: „ ‚Absolute Veränderung des Schweißchlorids‘ spiegelt die Veränderung eines Laborparameters wider, der keine unmittelbar für Patientinnen und Patienten wahrnehmbare Symptomatik erfasst. Als nicht-validiertes Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt wird der Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt.“</p> <p>Diese Bewertung, der ‚Endpunkt sei ein nicht-validiertes Surrogat‘, widerspricht dem aktuellen Stand der Forschung:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Tümmler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beim Gibson-Cooke Pilocarpin Iontophorese Schweißtest wird nach cholinergem Stimulation die Reabsorption von Chlorid im Ausführungsgang der Schweißdrüse gemessen [9]. Zielgröße ist die Chloridkonzentration im Endschweiß [10]. Die Chloridreabsorption erfolgt ausschließlich durch CFTR. Die mittels Schweißtest ermittelte Chloridkonzentration ist daher ein verlässlicher Biomarker für die CFTR Funktion.</p> <p>Mit der ‚Veränderung des Schweißchlorids‘ vor und unter Behandlung mit einem CFTR Modulator lässt sich prüfen, ob der Wirkstoff die Funktion von CFTR beeinflusst. Da im Gegensatz zum Respirations- und Gastrointestinaltrakt im Laufe des Lebens eines Mukoviszidosepatienten keine sekundären Veränderungen in der Morphologie der Schweißdrüse auftreten [11, 12], ist die ‚Veränderung des Schweißchlorids‘ ein von der aktuellen Schwere der klinischen Symptomatik unabhängiger Parameter. Mit anderen Worten, die ‚Veränderung des Schweißchlorids‘ ist ein valider Endpunkt für die Modulation der CFTR Funktion.</p> <p>Die absolute Änderung des Schweißchlorids ist nicht prädiktiv für die absolute Besserung des Krankheitsbilds im Einzelfall, aber ist sehr wohl prädiktiv für Patientenkohorten mit demselben CFTR Mutationsgenotyp [13, 14]. Die ‚Absolute Veränderung des Schweißchlorids‘ ist somit ein Maß für den Patientennutzen der Zielpopulation als Ganzes.</p> <p>Die Relevanz der CFTR Biomarker zur Beurteilung der Effizienz von CFTR Modulatoren haben wir in jüngster Zeit im Deutschen Zentrum für Lungenforschung untersucht [15, 16].</p>	

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Tümmeler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzen</p> <p>Vergleich der CFTR Modulator Kombinationstherapie von Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor</p> <p>Die Gabe von Tezacaftor/Ivacaftor hat gegenüber der Gabe von Lumacaftor/Ivacaftor mehrere Vorteile, die in der Nutzenbewertung nicht aufgeführt werden [17, 18]:</p> <p style="padding-left: 20px;">A. Günstigeres Arzneimittelwechselwirkungsprofil</p> <p>Die Kombination von Lumacaftor und Ivacaftor beeinflusst die Exposition gegenüber zahlreichen Medikamenten, die regelmäßig oder häufig zur Behandlung von Mukoviszidosepatienten eingesetzt werden, so dass eine Ko-medikation nicht empfohlen wird oder Dosisanpassungen durchzuführen sind, die sich angesichts der Seltenheit der Mukoviszidose nicht auf valide Daten aus klinischen Studien stützen können. Tezacaftor/Ivacaftor geht weniger Arzneimittelwechselwirkungen ein. Nachstehend seien die für den klinischen Alltag wichtigsten Vorteile der Gabe von Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor genannt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hormonelle Kontrazeptiva können von Frauen mit Mukoviszidose eingesetzt werden und bieten sicheren Kontrazeptionsschutz wie für nicht-CF Frauen. • Die systemische Gabe von Kortikosteroiden, die 	<p>a) <u>Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.</u></p> <p>Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-III-Studie 106 (TEZ/IVA vs. Placebo; 24 Wochen) vor.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch die supportive, Extensionsstudie VX14-661-110 vorgelegt, der aufgrund einer sehr niedrigen Aussagekraft und der gemeinsamen Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit ohne Berücksichtigung der jeweiligen Ursprungsstudie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden konnte. Zusätzlich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorgelegt. Aufgrund des Vorhandenseins von grundsätzlich höherwertiger Evidenz (RCT) und unter Berücksichtigung der verfahrensrechtlichen Vorgaben bei Nutzenbewertungen von Orphan Drugs wurde der indirekte Vergleich gegenüber LUM/IVA in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Aus der Studie 106 ergab sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle. In der Domäne Atmungssystem des CFQ-R konnte ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle gezeigt werden.</p> <p>Für die Endpunkte Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen, BMI und BMI-z-Score wurden jeweils keine statistisch</p>

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Tümmler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>regelmäßig zur Behandlung der allergischen bronchopulmonalen Aspergillose eingesetzt werden, ist ohne Einschränkung möglich.</p> <ul style="list-style-type: none">• Azol Antimykotika können zur Behandlung von Pilzinfektionen eingesetzt werden, wobei die Dosierung von Tezacaftor/Ivacaftor reduziert wird.• Gastroösophagealer Reflux (GERD) ist häufig bei Mukoviszidose. Die Verordnung von Protonenpumpenhemmern oder H2-Blockern führt zu keinen Wechselwirkungen mit Tezacaftor /Ivacaftor.• Die hochdosierte Langzeittherapie mit Ibuprofen vermindert die chronische Verschlechterung der Lungenfunktion. Ko-medikation von Ibuprofen und Tezacaftor/Lumacaftor ist möglich.• Die antimikrobielle Chemotherapie der Infektion mit atypischen Mykobakterien (NTM, <i>M. avium</i>; <i>M. abscessus</i>) , die eine Kontraindikation für die Gabe von Lumacaftor/Ivacaftor darstellt, kann parallel zur Therapie mit Tezacaftor/Ivacaftor durchgeführt werden. Nur die starken CYP3A-Induktoren Rifampicin oder Rifabutin müssen zur Behandlung der chronischen NTM Infektionen	<p>signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 106 die Endpunkte CFQ-R und SF-12 erhoben. Für den Endpunkt CFQ-R zeigten sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, subjektive Gesundheitseinschätzung, Therapiebelastung und soziale Einschränkungen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserungen jeweils nicht einschätzbar ist.</p> <p>Für den Endpunkt SF-12 zeigte sich in der Domäne PCS ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserung nicht einschätzbar ist. Für die Domäne MCS konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen TEZ/IVA und Placebo festgestellt.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind, für die Behandlung mit TEZ/IVA einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.</p>

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Tümmler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weiterhin durch Medikamente II. Wahl ersetzt werden.</p> <p>Fazit: Unter der Gabe von Tezacaftor/Ivacaftor lassen sich häufige mukoviszidose typische Ko-morbiditäten adäquat behandeln, ohne dass Arzneimittelwechselwirkungen zu berücksichtigen sind. Dieser Zusatznutzen ist patientenrelevant.</p> <p>Ein Beispiel aus der ärztlichen Praxis: Ich betreue einen 17-jährigen p.Phe508del homozygoten Mukoviszidosepatienten mit zahlreichen Ko-morbiditäten (Untergewicht, eingeschränkte Lungenfunktion [FEV1 45% des Solls], ABPA, GERD, chronische NTM Infektion der Lunge, Diabetes mellitus Typ III). Drei Monate nach Beginn der Therapie mit Tezacaftor /Ivacaftor hatte sich die 1-Sekundenkapazität absolut um über 10% gebessert, was zu einer normalen Belastbarkeit in Beruf und Alltag führte.</p> <p>B. Günstigeres Nebenwirkungsprofil</p> <p>Sowohl in den Zulassungsstudien als auch nach der Zulassung von Lumacaftor/Ivacaftor wurden insbesondere bei den Patienten mit stark eingeschränkter Lungenfunktion Nebenwirkungen im Respirationstrakt beobachtet, die besonders häufig unmittelbar nach Beginn der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor auftraten. Charakteristische Symptome dieses ‚off-target‘ Effekts waren Dyspnoe und Brustenge verbunden mit einer objektivierbaren akuten Verschlechterung der Lungenfunktion. Wir an der MHH haben deshalb die Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor bei den schwerkranken Patienten während eines stationären Aufenthalts</p>	

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Tümmler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>begonnen oder aber die Patienten tagesstationär nach Einnahme der ersten Dosis über mehrere Stunden beobachtet. Ich habe Dyspnoe und Brustenge bei mehreren Patienten bei Beginn der Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor beobachtet. Insbesondere ältere Patienten mit fortgeschrittener Lungenerkrankung haben wegen dieser Nebenwirkungen die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor abgebrochen.</p> <p>Unter der Gabe von Tezacaftor/Izacaftor habe ich sowohl während der Studienphase als auch nach der Zulassung bisher noch keine unerwünschten respiratorischen Ereignisse beobachtet. Diese Beobachtungen stehen in Einklang mit den Ergebnissen der placebokontrollierten 661-114 Phase-3-b Studie zur Sicherheit, Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten, die Lumacaftor /Ivacaftor wegen respiratorischer unerwünschter Ereignisse abbrechen. Die Daten wurden von Herrn Kollegen Schwarz auf der letzten Deutschen Mukoviszidose Tagung im November 2018 präsentiert (https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/dmt/dmt_2018_abstraktband.pdf). Die Frequenz der respiratorischen unerwünschten Ereignisse war in der Tezacaftor/Ivacaftor Gruppe (14%) niedriger als in der Placebogruppe (21%).</p>	

Stellungnehmer: Prof. Tümmler

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

Literaturverzeichnis

1. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child*. 1958 Jul;96(1):6-15.
2. Taussig LM, Kattwinkel J, Friedewald WT, Di Sant'Agnese PA. A new prognostic score and clinical evaluation system for cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1973 Mar;82(3):380-90.
3. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(6):583-91.
4. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992 Apr 30;326(18):1187-91.
5. Kim SO, Corey M, Stephenson AL, Strug LJ. Reference percentiles of FEV1 for the Canadian cystic fibrosis population: comparisons across time and countries. *Thorax*. 2018 May;73(5):446-450.
6. Konstan MW, VanDevanter DR, Sawicki GS, Pasta DJ, Foreman AJ, Neiman EA, Morgan WJ. Association of High-Dose Ibuprofen Use, Lung Function Decline, and Long-Term Survival in Children with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Apr;15(4):485-493.
7. Stanojevic S, McDonald A, Waters V, MacDonald S, Horton E, Tullis E, Ratjen F. Effect of pulmonary exacerbations treated with oral antibiotics on clinical outcomes in cystic fibrosis. *Thorax*. 2017 Apr;72(4):327-332.
8. Sanders DB. The epidemiology of poor outcomes after pulmonary exacerbations. *J Cyst Fibros*. 2015 Nov;14(6):679-80.
9. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959 Mar;23(3):545-9.
10. Vermeulen F, Lebecque P, De Boeck K, Leal T. Biological variability of the sweat chloride in diagnostic sweat tests: A retrospective analysis. *J Cyst Fibros*. 2017 Jan;16(1):30-35.
11. Kartner N, Augustinas O, Jensen TJ, Naismith AL, Riordan JR. Mislocalization of delta F508 CFTR in cystic fibrosis sweat gland. *Nat Genet*. 1992 Aug;1(5):321-7.
12. Kälin N, Claass A, Sommer M, Puchelle E, Tümmler B. DeltaF508 CFTR protein expression in tissues from patients with cystic fibrosis. *J Clin Invest*. 1999 May 15;103(10):1379-89.
13. Accurso FJ, Van Goor F, Zha J, Stone AJ, Dong Q, Ordonez CL, Rowe SM, Clancy JP, Konstan MW, Hoch HE, Heltshe SL, Ramsey BW, Campbell PW, Ashlock MA. Sweat chloride as a biomarker of CFTR activity: proof of concept and ivacaftor clinical trial data. *J Cyst Fibros*. 2014 Mar;13(2):139-47.
14. Fidler MC, Beusmans J, Panorchan P, Van Goor F. Correlation of sweat chloride and percent predicted FEV(1) in cystic fibrosis patients treated with ivacaftor. *J Cyst Fibros*. 2017 Jan;16(1):41-44.
15. Graeber SY, Hug MJ, Sommerburg O, Hirtz S, Hentschel J, Heinzmann A, Dopfer C, Schulz A, Mainz JG, Tümmler B, Mall MA. 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 Nov 15;192(10):1252-5.
16. Graeber SY, Dopfer C, Naehrlich L, Gyulumyan L, Scheuermann H, Hirtz S, Wege S, Mairbörl H, Dorda M, Hyde R, Bagheri-Hanson A, Rueckes-Nilges C, Fischer S, Mall

MA, Tümmler B. Effects of Lumacaftor-Ivacaftor Therapy on Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function in Phe508del Homozygous Patients with Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Jun 1;197(11): 1433-1442.

17. Fachinformation Orkambi (Zugriff 18.03.2019)

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

18. Fachinformation Symkevi (Zugriff 18.03.2019)

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

5.3 Stellungnahme Professor Mainz

Datum	19. März 2019
Stellungnahme zu	Stellungnahme – Tezacaftor/Ivacaftor – 2018-12-01-D-408
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. med. habil. Jochen G. Mainz Medizinische Hochschule Brandenburg (ab April) Hochstraße 28, 14770 Brandenburg an der Havel</p> <p>bisher PD. Dr. Jochen G. Mainz OA, Sektionsleiter Päd. Pneumologie, CF Zentrum Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin Universitätsklinikum Jena Am Klinikum 1 07747 Jena Tel: 03641 9329535 Fax: 03641 9329536</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. habil. Jochen G. Mainz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mukoviszidose ist die häufigste angeborene lebensbegrenzende Erkrankung in unseren Breiten¹. Die Betroffenen versterben zu etwa 90 % an Lungenerstörung, der ein kontinuierlicher Abfall der Lungenfunktion und hier des FEV1 als Leitparameter vorangeht.²³⁴⁵ Entsprechend ist eine therapeutische Reduktion des FEV1 Verlustes über die Zeit mit einer Verbesserung der Lebenserwartung, aber auch der Lebensqualität verbunden.⁶</p> <p>Pulmonale Exazerbationen sind ein wesentlicher Trigger der Lungendestruktion⁷. Dabei führen oft virale Infektionen der Atemwege zur massiven Vermehrung der Problembakterien wie <i>Staphylokokkus aureus</i> oder <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, die bei CF Patienten den Respirationstrakt oft dauerhaft besiedeln.⁸⁹¹⁰¹¹</p>	<p>a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind</p> <p><i>Pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung und i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen</i></p> <p>Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer</p>

¹ Poulou M, Fylaktou I, Fotoulaki M, et al. (2012) Cystic fibrosis genetic counseling difficulties due to the identification of novel mutations in the CFTR gene. J Cyst Fibros

² Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation 2017 annual data report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2018

<https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/>

³ ECFSPR Annual Report 2016, Orenti A, Zolin A, Naehrlich L, van Rens J et al, 2018.

⁴ Deutsches Mukoviszidose-Register Berichtsband 2017 https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2017.pdf

⁵ Weill, D., et al., A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant, 2015. 34(1): p. 1-15.

⁶ Kerem, E., et al., Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. Eur Respir J, 2014. 43(1): p. 125-33.

⁷ Waters, V. and F. Ratjen, Pulmonary Exacerbations in Children with Cystic Fibrosis. Ann Am Thorac Soc, 2015. 12 Suppl 2: p. S200-6.

⁸ Goss, C.H. and J.L. Burns, Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. Thorax, 2007. 62(4): p. 360-7.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17387214>

⁹ de Boer, K., et al., Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. Thorax, 2011. 66(8): p. 680-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21811111>

¹⁰ Flume, P.A., et al., Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. Am J Respir Crit Care Med, 2009. 180(9): p. 802-8.

¹¹ Patient-Reported Outcome Measures for Symptom Perception During a Cystic Fibrosis Exacerbation. Schmid-Mohler G, Caress AL, Spirig R, Benden C, Yorke J. Respir Care. 2018 Mar;63(3):353-366. doi: 10.4187/respcare.05638. Epub 2018 Jan 9. Review.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. habil. Jochen G. Mainz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Weil in Deutschland öfter elektive pseudomonaswirksame i.v. Therapien zur Reduktion der Keimlast und damit der Inflammation und der resultierenden Inflammation durchgeführt werden, gibt die Tatsache einer Hospitalisation nicht sicher das Vorliegen einer relevanten Exacerbation an. Dies wird in anderen Ländern, wie den USA anders gehandhabt, so dass dort eine engere Korrelation zwischen Exacerbation und ihrer Schwere und stationären i.v.-Zyklen besteht¹². Es ist kaum möglich, klare Evidenz für den besten Weg zu schaffen.</p>	<p>Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen.</p> <p>Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigte sich sowohl in der Zeit bis zum ersten Ereignis (HR [95%-KI]: 0,64 [0,46; 0,88]; p=0,0069) als auch in der Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen operationalisiert als Ereignisrate pro Jahr (Rate Ratio [95%-KI]: 0,65 [0,48; 0,88]; p=0,0054) ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo.</p> <p>Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt werden.</p> <p>Der Endpunkt i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen lässt keine weiteren Aussagen (z.B. über schwere Exazerbationen) zu, da die i.v.-Darreichung auch vom Erregerspektrum abhängig ist und nicht alleinig mit dem Schweregrad der pulmonalen Exazerbation korreliert. Zudem liefert der Endpunkt keine über den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen hinausgehende Informationen</p> <p>b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind 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</p> <p><i>Pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung und i.v.-Antibiotikatherapie</i></p>

¹² Elective versus symptomatic intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis. Breen L, Aswani N. Cochrane Database Syst Rev. 2012

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. habil. Jochen G. Mainz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>aufgrund pulmonaler Exazerbationen</i></p> <p>Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen.</p> <p>Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede von TEZ/IVA gegenüber Placebo.</p> <p>Der Endpunkt i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen lässt keine weiteren Aussagen (z.B. über schwere Exazerbationen) zu, da die i.v.-Darreichung auch vom Erregerspektrum abhängig ist und nicht alleinig mit dem Schweregrad der pulmonalen Exazerbation korreliert. Zudem liefert der Endpunkt keine über den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen hinausgehende Informationen.</p>
<p>Die bisherigen Therapieerfolge bei Mukoviszidosepatienten auf Kosten einer massiven Resistenzbildung der Pathogene erzielt, die Atemwege der Betroffenen dauerbesiedeln. Die Tatsache, dass CF Patienten zu den Menschen mit den höchsten Antibiotikagaben gehören schafft einen erheblichen Selektionsdruck der Pathogene, so dass die Betroffenen zunehmend mit 3 und 4 MRGN Pseudomonaden und anderen kritischen Keimen, wie MRSA, <i>Burkholderia cepacia</i> Komplex und atypischen Mykobakterien besiedelt sind.¹³¹⁴¹⁵¹⁶</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

¹³ Sanders, D.B., et al., Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations (STOP) study: Observations at the initiation of intravenous antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations. J Cyst Fibros, 2017. 16(5): p. 592-599.

¹⁴ Bhatt, J.M., Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Eur Respir Rev, 2013. 22(129): p. 205-16.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. habil. Jochen G. Mainz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Während vor 30 Jahren mit Entdeckung der ursächlichen Mutation im CFTR Gen auf dem langen Arm von Chromosom 7 größte Hoffnung auf eine baldige Heilbarkeit durch Gentherapie gesetzt wurden, ist bis heute in diesem Feld kein ausreichender Erfolg zu verzeichnen.</p> <p>Dagegen haben im letzten Jahrzehnt Möglichkeiten der Modulation des defekten CFTR Kanals erhebliche therapeutische Chancen erbracht: für die seltene Mutation G551D ermöglicht der CFTR Potentiator Ivacaftor die Öffnung der CFTR Kanäle im Zellmodell von bis zu 50 % und damit bei den betroffenen Patienten eine Verbesserung der Lungenfunktion von FEV1 + 10-12 %, den größten bisher bei einem inzwischen zugelassenen CF Therapeutikum erzielten Effekt.</p> <p>Für die in Deutschland häufigste Mutation F508del wurde die Kombination von Lumacaftor als `CFTR Korrektor`, und Ivacaftor als `CFTR Potentiator` zugelassen. Der Korrektor ermöglicht den Transfer des fehlgefalteten CFTR Kanals an die Oberfläche von epithelialen Zellen exokriner Drüsen. Der Korrektor erhöht die Öffnungswahrscheinlichkeit und Zeit der Kanalproteine.</p> <p>Mit dem Beginn einer neuen Orkambi® Therapie treten bei einem relevanten Anteil der Patienten in unserem CF Zentrum, gerade wenn sie schon eine deutliche Lungenfunktionseinschränkung aufweisen eine deutliche Atemwegsobstruktion und Dyspnoe auf. Dies haben wir in unserem klinischen Alltag wiederholt beobachtet. Außerdem interagieren die beiden Komponenten der mit CyP3A und</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

¹⁵ Antibiotic treatment for cystic fibrosis – 3rd edition, Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group <https://www.cysticfibrosis>.

¹⁶ Smyth, A. and J.S. Elborn, Exacerbations in cystic fibrosis: 3--Management. Thorax, 2008. 63(2): p. 180-4.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. habil. Jochen G. Mainz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>untereinander, so dass Therapieeffekte moduliert werden^{17, 18}</p> <p>In dieser Situation ist die Verfügbarkeit der neuen Kombination von Tezacaftor und Ivacaftor ein wesentlicher Schritt zur optimierten Versorgung von CF Patienten mit wirksamen und sichereren CFTR Modulatoren.</p>	
<p>Mit dieser Stellungnahme möchte ich mich ausdrücklich für die Zulassung der neuen TEZ/IVA Kombination einsetzen, weil diese nicht zu den beschriebenen schweren bronchialen Obstruktionen und Luftnotzuständen führt, die bei LUM/IVA wiederholt aufgetreten sind^{19, 20, 21, 22}.</p> <p>Außerdem liegen sehr gute Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für CF Patienten mit einer F508del Mutation und einer Mutation mit residueller Kanalfunktion vor, für die uns bisher zugelassene CFTR Mutationen fehlen.²³</p>	<p>a) <u>Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.</u></p> <p>Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-III-Studie 106 (TEZ/IVA vs. Placebo; 24 Wochen) vor.</p> <p>Aus der Studie 106 ergab sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen ein statistisch signifikanter</p>

¹⁷ Fachinformation Orkambi (Zugriff 08.03.2019) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_de.pdf

¹⁸ Fachinformation Symkevi (Zugriff 08.03.2019) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_de.pdf

¹⁹ Wainwright, C.E., J.S. Elborn, and B.W. Ramsey, Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*, 2015. 373(18): p. 1783-4.

²⁰ Jennings, M.T., et al., An Observational Study of Outcomes and Tolerances in Patients with Cystic Fibrosis Initiated on Lumacaftor/Ivacaftor. *Ann Am Thorac Soc*, 2017. 14(11): p. 1662-1666.

²¹ Hubert, D., et al., Real-life initiation of lumacaftor/ivacaftor combination in adults with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del CFTR mutation and severe lung disease. *J Cyst Fibros*, 2017. 16(3): p. 388-391.

²² Taylor-Cousar, J.L., et al., Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*, 2017. 377(21): p. 2013-2023. <https://www.ncbi.nlm.nih>.

²³ Rowe, S.M., et al., Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*, 2017. 377(21): p. 2024-2035.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. habil. Jochen G. Mainz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dies bestätigt auch der Einsatz von TEZ/IVA bei CF Patienten, die zuvor eine LUM/IVA-Therapie wegen der aufgetretenen Nebenwirkungen aufgeben mussten.²⁴</p>	<p>Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle. In der Domäne Atmungssystem des CFQ-R konnte ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle gezeigt werden.</p> <p>Für die Endpunkte Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen, BMI und BMI-z-Score wurden jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 106 die Endpunkte CFQ-R und SF-12 erhoben. Für den Endpunkt CFQ-R zeigten sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, subjektive Gesundheitseinschätzung, Therapiebelastung und soziale Einschränkungen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserungen jeweils nicht einschätzbar ist.</p> <p>Für den Endpunkt SF-12 zeigte sich in der Domäne PCS ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserung nicht einschätzbar ist. Für die Domäne MCS konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen TEZ/IVA und Placebo</p>

²⁴ Schwarz C, Sutharsan S, Epaud R, et al. Sicherheit, Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tezacaftor/Ivacaftor bei CF-Patienten, die zuvor Lumacaftor/Ivacaftor aufgrund respiratorischer unerwünschter Ereignisse abbrechen: eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3b-Studie präsentiert bei: Deutsche Mukoviszidose Tagung (DMT); 22.–24 November 2018; Würzburg. https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/dmt/dmt_2018_abstraktband.pdf

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>festgestellt.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind, für die Behandlung mit TEZ/IVA einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.</p> <p>b) <u>Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind 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.</u></p> <p>Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Phase-III-Studie 108 (TEZ/IVA vs. Placebo; 8 Wochen) vor.</p> <p>Für den Endpunkt Symptomatik erfasst mittels CFQ-R zeigte sich in der Domäne Atmungssystem ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle. Für die Domäne Gewichtsprobleme zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten TEZ/IVA gegenüber Placebo, für die gastrointestinale Domäne hingegen, wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt; die klinische Relevanz der gezeigten Veränderungen bleibt jedoch unklar.</p> <p>Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. habil. Jochen G. Mainz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufgrund pulmonaler Exazerbationen sowie BMI und BMI z-Score zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede von TEZ/IVA gegenüber Placebo.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 108 die Endpunkte CFQ-R und SF-12 erhoben. Für die Domänen des CFQ-R: körperliches Wohlbefinden, Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung wurde jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt. Für die Domänen Gefühlslage, Körperbild, Therapiebelastung, Rollenfunktion und soziale Einschränkungen des CFQ-R zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserungen jeweils nicht einschätzbar ist.</p> <p>Für den Endpunkt SF-12 zeigte sich in der Domäne PCS ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo, der zudem klinisch relevant ist. Für die Domäne MCS konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt werden, dessen klinische Relevanz jedoch nicht einschätzbar ist.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen wurden weder statistisch signifikante Vor- noch Nachteile für die Behandlung mit TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo festgestellt.</p> <p>Aufgrund des chronischen Verlaufes der zystischen Fibrose und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patientinnen und Patienten wird die 8-wöchige Behandlungsdauer der vorgelegten RCT für die Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte als ungeeignet angesehen. Es bleibt unklar, ob die gezeigten statistisch signifikanten Vorteile von TEZ/IVA gegenüber Placebo in der Kategorie Morbidität (Symptomatik</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. habil. Jochen G. Mainz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mittels CFQ-R) und Lebensqualität (CFQ-R, SF-12) langfristige Effekte darstellen.</p> <p>Daher können die gezeigten Vorteile aufgrund der kurzen Studiendauer in ihrem Ausmaß als nicht mehr als gering eingestuft werden.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind 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, für die Behandlung mit TEZ/IVA einen geringen Zusatznutzen fest.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Mainz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
18	<p>Anmerkung: Zur Aussage, das der Endpunkt FEV1 nicht als Patientenrelevant bewertet wird:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung (JGMainz):</p> <p>FEV1 ist ein äußerst patientenrelevanter Parameter. Während unsere CF Patienten mit FEV1 Werten > 70-80% oft keine wesentlichen Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit verspüren, sind diese bei Werten zwischen 40 und 50% des Solls oft schon sehr deutlich. Wenn ein Medikament zur Verbesserung von FEV1 um 3% führt mag sich das in den kommenden Wochen nicht in der Leistungsfähigkeit bemerkbar machen. Schon ein Zeitraum von 3-5 Jahren, in dem ein Lungenfunktionsverlust nicht eintritt, hat kumulativ deutliche Änderungen der Symptomatik zur Folge.</p> <p>Bei unseren stabilen CF Patienten haben wir dagegen das studienbezogene Problem, das FEV1 noch gar nicht eingeschränkt ist und deswegen mit diesem Lungenfunktionsparameter keine Verbesserung erzielt wird. Deswegen ist der auch in Studien mit TEZ/IVA erfolgreich eingesetzten Lung Clearance Index (LCI) hoch interessant, um die Verbesserung frühe Einschränkungen zu erfassen¹.</p>	<p>a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind</p> <p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Die absolute Veränderung des FEV₁ % zu Woche 24 betrug in der Studie 106 im Mittel +3,60% im TEZ/IVA-Arm und -1,47% im Kontrollarm. In der Studie 106 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁ % zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt (MWD [95%-KI]: 4,79 [3,58; 6,00]; p < 0,0001).</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁ %. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G,</p>

¹ Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a G551D-CFTR mutation and preserved spirometry: a randomised controlled trial. Davies J, Sheridan H, Bell N, Cunningham S, Davis SD, Elborn JS, Milla CE, Starner TD, Weiner DJ, Lee PS, Ratjen F. Lancet Respir Med. 2013

Stellungnehmer: Professor Mainz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T</p> <p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde als absolute Veränderung über 4 und 8 Wochen Behandlung gemessen. Die absolute Veränderung des FEV₁% zu Woche 4 und 8 betrug in der Studie 108 im Mittel +6,4% im TEZ/IVA-Arm und -0,3% im Kontrollarm. In der Studie 108 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt (MWD [95%-KI]: 6,7 [5,5; 7,8]; p < 0,0001).</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

5.4 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	21.03.2019
Stellungnahme zu	Tezacaftor/Ivacaftor / Symkevi®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Stellenwert von FEV1%</u></p> <p>FEV1% gilt weithin anerkannt als Verlaufskriterium für Patienten mit Mukoviszidose sowie als zentraler, auch von Zulassungsbehörden konkret benannter Parameter für entsprechende Studien. Da es die Lungenfunktion direkt abbildet und die Lungenfunktion vom Patienten im Rahmen seines Atemerlebens unmittelbar erfahren wird, ist die Lungenfunktion bei Mukoviszidose - einer Erkrankung bei der gerade der fortschreitende Verlust an Lungenfunktion mit zunehmender Einschränkung die Morbidität und letztendlich die Mortalität bestimmt - unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>In der aktuell vorliegenden Nutzenbewertung hat der G-BA abweichend von bisherigen Nutzenbewertungen im Bereich der Mukoviszidose für die beiden Kodierungen A und B FEV1% erstmalig als nicht patientenrelevant eingestuft. In den letzten 6 Jahren hat der G-BA dies in verschiedenen bisher durchgeführten Nutzenbewertungen im Bereich der Mukoviszidose kontrovers gesehen und bewertet.</p> <p>Da die Lungenfunktion ein patientenrelevantes Kriterium für den Schweregrad und den Verlauf der CF darstellt, ist FEV1% ein patientenrelevanter Morbiditätspunkt und ein unmittelbar prädiktiver Marker für die Mortalität.</p> <p>Eine Veränderung des FEV1% sollte daher als patientenrelevanter Parameter anerkannt werden.</p>	<p>a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind</p> <p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Die absolute Veränderung des FEV₁% zu Woche 24 betrug in der Studie 106 im Mittel +3,60% im TEZ/IVA-Arm und -1,47% im Kontrollarm. In der Studie 106 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt (MWD [95%-KI]: 4,79 [3,58; 6,00]; p < 0,0001).</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind 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</p> <p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>FEV₁ % dargestellt wird, wurde als absolute Veränderung über 4 und 8 Wochen Behandlung gemessen. Die absolute Veränderung des FEV₁% zu Woche 4 und 8 betrug in der Studie 108 im Mittel +6,4% im TEZ/IVA-Arm und -0,3% im Kontrollarm. In der Studie 108 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt (MWD [95%-KI]: 6,7 [5,5; 7,8]; p < 0,0001).</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>
<p><u>Aussagekraft der Verlängerungsstudie VX14-661-110</u></p> <p>Im Dossier sind für beide Kodierungen A und B Ergebnisse von zwei Zwischenauswertungen der Verlängerungsstudie VX14-661-110 dargestellt. In dieser Studie werden jeweils deutlich über 90 % der Patienten der beiden Zulassungsstudien der Kodierungen A und B weiterbehandelt und beobachtet.</p> <p>Aus Sicht des Verbandes sollte zur Beurteilung des Zusatznutzens grundsätzlich die gesamte verfügbare Evidenz herangezogen werden, insbesondere wenn es sich um Verlängerungsstudien relevanter RCTs handelt, die aufgrund ihres Verlängerungscharakters, u.a. aufgrund von ethischen Aspekten, nur als Single-arm-Studien weitergeführt werden.</p> <p>Die Studie besitzt eine nicht geringe unterstützende Aussagekraft und bestätigt die Ergebnisse der RCTs, auf denen sie aufsetzt.</p>	<p>a) <u>Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind.</u></p> <p>Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungs begründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-III-Studie 106 (TEZ/IVA vs. Placebo; 24 Wochen) vor.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch die supportive, Extensionsstudie VX14-661-110 vorgelegt, der aufgrund einer sehr niedrigen Aussagekraft und der gemeinsamen Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit ohne Berücksichtigung der jeweiligen Ursprungsstudie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden konnte. Zusätzlich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorgelegt. Aufgrund des Vorhandenseins von grundsätzlich höherwertiger Evidenz (RCT) und unter Berücksichtigung der verfahrensrechtlichen Vorgaben bei Nutzenbewertungen von Orphan Drugs wurde der indirekte Vergleich gegenüber LUM/IVA in der Nutzenbewertung nicht</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>berücksichtigt.</p> <p>b) <u>Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind 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.</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit einer CFTR-Restfunktion (RF-Mutation) aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Studie der Phase III VX14-661-108 (nachfolgend Studie 108) vorgelegt.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch die supportive, laufende, offene Extensionsstudie der Phase III VX14-661-110 vorgelegt. In die Studie wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit homozygoter (Studien VX13-661-103, VX14-661-106, VX14-661-111) als auch mit heterozygoter <i>F508del</i>-Mutation (Studien VX14-661-107, VX14-661-108, VX14-661-109) im CFTR-Gen, eingeschlossen. Die Studie konnte aufgrund einer sehr niedrigen Aussagekraft und der gemeinsamen Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit ohne Berücksichtigung der jeweiligen Ursprungsstudie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

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

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme Dr. Sutharsan

Datum	<< 22.03.2019 >>
Stellungnahme zu	<< Tezacaftor/Ivacaftor- Symkevi/Kalydeco >>
Stellungnahme von	<< <i>Universitätsmedizin Essen- Dr.S.Sutharsan</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Universitätsmedizin Essen- Dr.S.Sutharsan

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Symkevi –bessere Verträglichkeit als Orkambi und bessere Wirksamkeit (gesehen in der Lungenfunktion/Lebensqualität in der Studie bei 26 Patienten (VX16-661-110 und VX16-661-114)^{5,7} und aktuell bei ca. 40 Patienten im Real-Life Setting) im Vergleich mit Patienten mit bestmöglicher symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie sowie unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie der Phase III VX14-661-106 (nachfolgend Studie 106) vorgelegt.</p> <p>Zusätzlich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA und Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) vorgelegt. Dieser basiert auf insgesamt drei RCTs: Studie 106 (TEZ/IVA vs. Placebo), Studie VX12-809-103 (LUM/IVA vs. Placebo) und Studie VX12-809-104 (LUM/IVA vs. Placebo) mit Placebo als Brückenkomparator. In beiden Armen der Studien erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich eine bestmögliche symptomatische Therapie (BSC).</p> <p>Aufgrund des Vorhandenseins von grundsätzlich höherwertiger Evidenz (RCT) und unter Berücksichtigung der verfahrensrechtlichen Vorgaben bei Nutzenbewertungen von Orphan Drugs wurde der indirekte Vergleich gegenüber LUM/IVA in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>
<p>Besseres Wechselwirkungsprofil⁵</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>Deutlich weniger Nebenwirkungen als Orkambi vor allem in VX16-661-114⁷ und im Real-Life Setting bei zirka 40 Patienten in Essen</p>	<p>In der Studie 106 zeigte sich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere unerwünschte Ereignisse (UE \geq Grad 3) jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen TEZ/IVA und dem Kontrollarm.</p>

Stellungnehmer: Universitätsmedizin Essen- Dr.S.Sutharsan

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt werden.</p> <p>Für die häufigsten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT (mit einem Cut-off bei $\geq 10\%$ Inzidenz in einem der Arme): Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), insbesondere infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF (PT) und Nasopharyngitis (PT), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC), insbesondere Husten (PT), vermehrter Auswurf (PT), Hämoptysis (PT) und Schmerzen im Mund- und Rachenraum (PT), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC), insbesondere Pyrexie (PT) und Fatigue (PT), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), insbesondere Kopfschmerzen (PT), Untersuchungen (SOC), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), zeigten sich jeweils in der Studie 106 keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>
<p>12 Patienten in der Studie VX16-661-114⁷ in Essen , die vorher Orkambi wegen respiratorischer NW die Therapie mit Orkambi abbrechen, sind mit Symkevi viel besser zurecht gekommen und haben vor allem in der Lungenfunktion, Lebensqualität und Exazerbationsrate profitiert.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>Langzeitbeobachtung im Rahmen der Studie VX16-661-110,</p>	<p>a) <u>Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>26 Patienten in der Universitätsmedizin Essen haben deutlich davon vor allem in Rate der Hospitalisierung und Exazerbation profitiert</p>	<p><u>homozygot für die F508del-Mutation sind.</u></p> <p>Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-III-Studie 106 (TEZ/IVA vs. Placebo; 24 Wochen) vor.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch die supportive, Extensionsstudie VX14-661-110 vorgelegt, der aufgrund einer sehr niedrigen Aussagekraft und der gemeinsamen Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit ohne Berücksichtigung der jeweiligen Ursprungsstudie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden konnte. Zusätzlich wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA und LUM/IVA vorgelegt. Aufgrund des Vorhandenseins von grundsätzlich höherwertiger Evidenz (RCT) und unter Berücksichtigung der verfahrensrechtlichen Vorgaben bei Nutzenbewertungen von Orphan Drugs wurde der indirekte Vergleich gegenüber LUM/IVA in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>b) <u>Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation sind 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.</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit einer CFTR-Restfunktion (RF-Mutation) aufweisen, wurde</p>

Stellungnehmer: Universitätsmedizin Essen- Dr.S.Sutharsan

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Studie der Phase III VX14-661-108 (nachfolgend Studie 108) vorgelegt.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch die supportive, laufende, offene Extensionsstudie der Phase III VX14-661-110 vorgelegt. In die Studie wurden sowohl Patientinnen und Patienten mit homozygoter (Studien VX13-661-103, VX14-661-106, VX14-661-111) als auch mit heterozygoter <i>F508del</i>-Mutation (Studien VX14-661-107, VX14-661-108, VX14-661-109) im CFTR-Gen, eingeschlossen. Die Studie konnte aufgrund einer sehr niedrigen Aussagekraft und der gemeinsamen Darstellung der Ergebnisse zur Sicherheit ohne Berücksichtigung der jeweiligen Ursprungsstudie für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Universitätsmedizin Essen- Dr.S.Sutharsan

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 18, Zeile 12-19	<p>Anmerkung:</p> <p>FEV1% dient heutzutage nahezu in den meisten Studien im Bereich der Pneumologie als primärer Endpunkt.</p> <p>Der FEV1%-Wert ist ein etablierter Marker für zystische Fibrose (CF), der zur Erfassung des klinischen Verlaufes und zur Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit verwendet werden. Die Forschungsgemeinschaft hat den FEV1%-Wert durch eine Vielzahl von Beobachtungsdaten wie Patientenregister etabliert, und es gibt eine wachsende Pipeline neuer CF-Therapien, die sich in klinischen Studien als wirksam erwiesen haben, indem sie Verbesserungen bei FEV1%-Wert aufweisen¹⁻⁴.</p> <p>Der Erhalt der Lungenfunktion (ppFEV1) ist Therapieziel bei der Behandlung von CF-Patienten. Zudem besteht eine positive Korrelation von Lungenfunktion (ppFEV1) und Lebensqualität (CFQ-R)^{1,2}.</p> <p>Die Veränderung bzw. die Verringerung der Lungenfunktion wird generell für bei verschiedenen Erkrankungen (Asthma bronchiale, COPD, usw.) zur Definition des Schweregrads der Erkrankung herangezogen. Der Abfall der Lungenfunktion (FEV1%>30%) ist sehr ein wichtiges Kriterium für Listung zur Lungentransplantation⁴.</p> <p>Bei CF-Patienten in der aktuellen Studie mit Tezacaftor/Ivacaftor ist</p>	<p>a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind</p> <p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Die absolute Veränderung des FEV₁% zu Woche 24 betrug in der Studie 106 im Mittel +3,60% im TEZ/IVA-Arm und -1,47% im Kontrollarm. In der Studie 106 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt (MWD [95%-KI]: 4,79 [3,58; 6,00]; p < 0,0001).</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G,</p>

Stellungnehmer: Universitätsmedizin Essen- Dr.S.Sutharsan

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hierbei zu beachten, dass die erzielte Verbesserung des FEV1-Wertes nicht nur Tag x vorlag, sondern während der gesamten Studienzeit und im Zeitraum über 2-3 Jahren nahezu konsistent war. Die konsistente Verbesserung der Lungenfunktion über 24 Wochen bzw. 96 Wochen spiegelt sich unter anderem in der verbesserten Lebensqualität, Belastbarkeit, in der Senkung der Exazerbationsrate und Hospitalisierungsrate wieder. Die Reduzierung der Hospitalisierung und Exazerbation ist im normalen klinischen Alltag enorm wichtig. Gerade für berufstätige CF-Patienten sowie für in der Ausbildung/ in der Schule befindlichen CF-Patienten heißt weniger Fehlzeiten und Ausfall enorm bedeutend für die Anerkennung als gleichwertig zu den gesunden Mensch. Mehr Ausfall durch Hospitalisierung und Exazerbation führt bei den Patienten zu einer Depression. Insgesamt ist mit der Verbesserung der Lungenfunktion in Form des FEV1-Wertes indirekt eine weitere Beeinflussung andere Parameter erkennbar, somit ist die Verbesserung des FEV1-Wertes als patientenrelevant zu sehen.¹⁻⁴</p> <p>Viele Patienten mit weit fortgeschrittenener Lungenerkrankung / geringer Lungenfunktion (ca. 50 % der Patienten mit FEV1 < 40 %) haben in der Studie profitiert⁷.</p> <p>Die Erfahrungen mit LUM/IVA aus dem Behandlungsalltag („Real Life“) zeigen im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor bei erhöhte Inzidenz respiratorischer unerwünschter Ereignisse als in den</p>	<p>S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T</p> <p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde als absolute Veränderung über 4 und 8 Wochen Behandlung gemessen. Die absolute Veränderung des FEV₁% zu Woche 4 und 8 betrug in der Studie 108 im Mittel +6,4% im TEZ/IVA-Arm und -0,3% im Kontrollarm. In der Studie 108 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt (MWD [95%-KI]: 6,7 [5,5; 7,8]; p < 0,0001).</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Universitätsmedizin Essen- Dr.S.Sutharsan

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zulassungsstudien, insbesondere bei Patienten mit geringer Lungenfunktion (FEV1 < 40 %) erhöhte Inzidenz respiratorischer unerwünschter Ereignisse, was häufig zum Abbruch der Therapie führte⁸⁻¹⁰. Diese Patienten, die diese respiratorischen Ereignisse erlitten haben, zeigen unter dem Nachfolgepräparat Tezacaftor/Ivacaftor keine respiratorischen Nebenwirkungen und zeigen sogar deutliche Verbesserungen in der Lungenfunktion, Exazerbationsrate und Hospitalisierungsrate. Mehrere Patienten haben bei uns in der Klinik eine Verbesserung um 15-20% in der Lungenfunktion erfahren, dieses spiegelt sich in der Lebensqualität und der Hospitalisierungsrate wider^{5, 7}.</p> <p>Wichtig ist auch, dass die verringerte Lungenfunktion mit höherer Inzidenz pulmonaler Exazerbationen korreliert und bei Patienten mit geringerer Lungenfunktion treten häufiger pulmonale Exazerbationen auf⁶.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Patientenrelevanz vorhanden (z.B. in der Lungentransplantation bei CF oder gute Korrelation zu Exazerbation)</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 20, Zeile 20-25	<p>Anmerkung:</p> <p>Hospitalisierung und pulmonale Exazerbation stellen wichtige patientenrelevante Endpunkte dar. Hospitalisierung kann aufgrund pulmonaler Exazerbation als Ausdruck eines schweren Exazerbationsereignisses gewertet werden.</p> <p>Die Hospitalisierung aufgrund einer pulmonalen Exazerbation geht immer in der Regel mit einer i.v.-Antibiotikatherapie einher. Die i.v.-Antibiose ist im CF-Bereich anders als bei anderen Erkrankungen zu werten. Die i.v.-Antibiose stellt eine schwere Belastung für den CF-Patienten dar, die immer nahezu vorrangig mit einer schweren Exazerbation einhergeht. Die Applikation im CF-Bereich hängt in der Regel nicht nur vom Erregerspektrum und vom Resistogramm ab, sondern vielmehr in ganz Deutschland in den 102 CF-Ambulanzen und in Europa auch nach dem Ansprechen aus den vorangegangenen Antibiosen ab.</p> <p>In der Studie VX661-114 haben vorwiegend Patienten mit multiresistenten Keimen teilgenommen. Diese haben davon erheblich profitiert. Generell hängt die i.v.-Antibiose bei CF-Patienten vom Status der Exazerbation ab. Die Gabe der Antibiotika ist viele komplizierter als bei anderen Erkrankungen ab. Die meisten CF-Erreger wie MRSA, Pseudomonas aeruginosa (3-/4-MRGN), resistenter Achromobacter xylooxydans ,etc. benötigen eine i.v.-Antibiose mit zwei verschiedenen Wirkstoffen. Die</p>	<p>a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind</p> <p><i>Pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung und i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen</i></p> <p>Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen.</p> <p>Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigte sich sowohl in der Zeit bis zum ersten Ereignis (HR [95%-KI]: 0,64 [0,46; 0,88]; p=0,0069) als auch in der Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen operationalisiert als Ereignisrate pro Jahr (Rate Ratio [95%-KI]: 0,65 [0,48; 0,88]; p=0,0054) ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo.</p> <p>Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt werden.</p> <p>Der Endpunkt i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen lässt keine weiteren Aussagen (z.B. über schwere Exazerbationen) zu, da die i.v.-Darreichung auch vom Erregerspektrum abhängig ist und nicht alleinig mit dem Schweregrad der pulmonalen Exazerbation korreliert. Zudem liefert</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kombinationstherapie mit zwei verschiedenen Wirkstoffen (Beispiel Meropenem und Colistin) stellt in der Regel eine hohe Belastung mit vielen verschiedenen Nebenwirkungen dar. Eine Kombination unter anderem ist aufgrund der vielen Stämme des gleichen Erregers notwendig. Meistens haben viele Patienten vor allem in der Studie VX16-661-114 eine schwere Verlaufsform der CF und waren in der Regel mit vielen multiresistenten Keimen (4-MRGN) besiedelt. Eine Behandlung der Patienten nach Erregerspektrum mit Resistogramm würde in der Regel keine Verbesserung bringen. Eine i.v.-Antibiotika-Applikation bedeutet für den Patienten einen schweren Einschnitt in der Lebensqualität und ist mit vielen Nebenwirkungen (Allergische Reaktion, Venenreizung-/Verletzung mit häufigen Punktion der Venen, etc.) bedeuten. In der Regel wird der Patient für eine orale Antibiose bei Exazerbation nicht hospitalisiert. Häufige Exazerbation stellen in der Regel eine Hospitalisierung mit einer i.v.-Antibiose dar. Daher war die i-v-Antibiotikaapplikation ein schwerwiegendes Ereignis für den Patienten. 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 iv.-Antibiotika ist ein wichtiger patientenrelevanter Punkt, der damit auch die Schwere der Erkrankung widerspiegelt. Berücksichtigung der i.v.-Antibiotikagaben als patientenrelevant zu werten. Milde Exazerbationen werden entweder inhalativ (Colistin, Tobramycin,</p>	<p>der Endpunkt keine über den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen hinausgehende Informationen</p> <p>b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind 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</p> <p><i>Pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung und i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen</i></p> <p>Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen.</p> <p>Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede von TEZ/IVA gegenüber Placebo.</p> <p>Der Endpunkt i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen lässt keine weiteren Aussagen (z.B. über schwere Exazerbationen) zu, da die i.v.-Darreichung auch vom Erregerspektrum abhängig ist und nicht alleinig mit dem Schweregrad der pulmonalen Exazerbation korreliert. Zudem liefert</p>

Stellungnehmer: Universitätsmedizin Essen- Dr.S.Sutharsan

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aztreonam und Levofloxacin) oder mit oralen Antibiotika behandelt. Ältere Patienten haben in der Regel ein Pseudomonas (3-/4-MRGN), Achromobacter, Burkholderia oder MRSA. Eher die jüngeren Patienten haben in der Regel ein Staph. Aureus oder sensiblen Pseudomonas aeruginosa, welche theoretisch oral behandelt. I.v.-AB werden häufig bei Verschlechterung der CF-Patienten eingesetzt, wenn orale oder inhalative Antibiotika greifen. In der Regel besteht bei den Patienten mit Pseudomonas aeruginosa bereits eine inhalative Dauertherapie¹¹⁻¹⁵.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Art der Antibiotika-Applikation hängt mit dem Schweregrad der pulmonalen Exazerbation zusammen</p>	<p>der Endpunkt keine über den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen hinausgehende Informationen.</p>

Literaturverzeichnis

- [1] Szczesniak, R., et al., Use of FEV1 in cystic fibrosis epidemiologic studies and clinical trials: A statistical perspective for the clinical researcher. *J Cyst Fibros*, 2017. 16(3): p. 318-326.
- [2] Collaco, J.M., et al., Location and duration of treatment of cystic fibrosis respiratory exacerbations do not affect outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. 182(9): p. 1137-43.
- [3] Sanders, D.B., et al., Return of FEV1 after pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 2010. 45(2): p. 127-34.
- [4] Sanders, D.B., et al., Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations (STOP) study: Observations at the initiation of intravenous antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Cyst Fibros*, 2017. 16(5): p. 592-599.
- [5] Taylor-Cousar, J.L., et al., Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*, 2017. 377(21): p. 2013-2023.
- [6] Goss, C.H. and J.L. Burns, Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*, 2007. 62(4): p. 360-7.
- [7] Schwarz C, Sutharsan S, Epaud R, et al. Sicherheit, Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tezacaftor/Ivacaftor bei CF-Patienten, die zuvor Lumacaftor/Ivacaftor aufgrund respiratorischer unerwünschter Ereignisse abbrechen: eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3b-Studie präsentiert bei: Deutsche Mukoviszidose Tagung (DMT); 22.–24 November 2018; Würzburg.
- [8] Hubert, D., et al., Real-life initiation of lumacaftor/ivacaftor combination in adults with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del CFTR mutation and severe lung disease. *J Cyst Fibros*, 2017. 16(3): p. 388-391.
- [9] Jennings, M.T., et al., An Observational Study of Outcomes and Tolerances in Patients with Cystic Fibrosis Initiated on Lumacaftor/Ivacaftor. *Ann Am Thorac Soc*, 2017. 14(11): p. 1662-1666.
- [10] Popowicz, N., et al., Immediate effects of lumacaftor/ivacaftor administration on lung function in patients with severe cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros*, 2017. 16(3): p. 392-394.
- [11] Waters, V. and F. Ratjen, Pulmonary Exacerbations in Children with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*, 2015. 12 Suppl 2: p. S200-6.
- [12] Bhatt, J.M., Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*, 2013. 22(129): p. 205-16.
- [13] Sanders, D.B., et al., Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations (STOP) study: Observations at the initiation of intravenous antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Cyst Fibros*, 2017. 16(5): p. 592-599.
- [14] Wagener, J.S., et al., Oral, inhaled, and intravenous antibiotic choice for treating pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 2013. 48(7): p. 666-73.
- [15] Antibiotic treatment for cystic fibrosis – 3rd edition, Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group
- <https://www.cysticfibrosis.org.uk/~media/documents/the-work-we-do/care/consensus-docs-with-new-address/antibiotic-treatment.ashx?la=en>

5.6 Stellungnahme Dr. Nährig

Datum	<< 21.03.2019>>
Stellungnahme zu	<< Tezacaftor/ Ivacaftor
Stellungnahme von	<< Dr.med. Susanne Nährig

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr.med. S. Nährig

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit Tezacaftor/ Ivacaftor ist ein Medikament zugelassen, dass bei vielen Patienten zu einer merkbaren Verbesserung der klinischen Symptomatik führt, die FEV1 verbessert, und vor allem das Fortschreiten der Destruktion von Lungenparenchym verlangsamt.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr.med. S. Nährig

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Anmerkung: Bisher haben die für die Indikation Mukoviszidose zugelassenen Medikamente nur die Folgen des genetischen Defektes behandelt (z.B. inhalative Antibiotika behandeln die chronische Infektion der Lunge mit z.B. Pseudomonas). Mit den sogenannten CFTR-Modulatoren gelingt es nun, einen Schritt früher in das Krankheitsgeschehen einzugreifen und direkt am genetisch bedingten defekten Chloridkanal eine Verbesserung zu erreichen. In unserer Mukoviszidose-Ambulanz hatten wir bereits ca. 2 Jahre Erfahrung mit dem „Vorgängerpräparat“ Orkambi (= Lumacaftor/ Ivacaftor). Etwa 30% unserer Patienten mussten die Therapie mit Lumacaftor/ Ivacaftor abbrechen wegen starken Nebenwirkungen. Ich sehe deshalb in der Zulassung von Tezacaftor/ Ivacaftor folgende Vorteile:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sicherheit: In der Zulassungsstudie von Tezacaftor/ Ivacaftor zeigte sich bereits eine sehr niedrige Rate an Nebenwirkungen (1). In meiner Ambulanz haben von ca. 50 Patienten, die seit der Zulassung von Tezacaftor/ Ivacaftor im November 2018 mit der Therapie begonnen haben, haben bisher nur 3 Patienten die Therapie abgebrochen. Somit ist Tezacaftor/ Ivacaftor auch außerhalb eines Studien-Settings sehr gut verträglich, aus meiner bisherigen 	<p>a) <u>Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.</u></p> <p>Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-III-Studie 106 (TEZ/IVA vs. Placebo; 24 Wochen) vor.</p> <p>Aus der Studie 106 ergab sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle. In der Domäne Atmungssystem des CFQ-R konnte ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle gezeigt werden.</p> <p>Für die Endpunkte Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen, BMI und BMI-z-Score wurden jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 106 die Endpunkte CFQ-R und SF-12 erhoben. Für den Endpunkt CFQ-R zeigten sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, subjektive Gesundheitseinschätzung, Therapiebelastung und soziale Einschränkungen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von TEZ/IVA gegenüber</p>

Stellungnehmer: Dr.med. S. Nährig

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erfahrung heraus eben deutlich besser verträglich als Lumacaftor/ Ivacaftor.</p> <p>2. Wirksamkeit bezügl. FEV1: In der oben bereits erwähnten Zulassungsstudie (1) betrug die absolute Veränderung der FEV1 + 4%. International ist die FEV1 nach wie vor der Parameter, der als Entscheidungskriterium herangezogen wird. Ferner ist die FEV1 in vielen klinischen Studien der primäre Studienendpunkt (2). Obwohl der Beobachtungszeitraum für Tezacaftor/ Ivacaftor bei den von mir behandelten Patienten bisher nur max. 4 Monate beträgt, habe ich bei einigen Patienten auch schon deutlich größere Verbesserungen (bis + 10% Zunahme der FEV1) gesehen.</p> <p>3. Wirksamkeit bezüglich Reduktion der Exazerbationen: In der Zulassungsstudie (1) wird eine Reduktion der Zahl der Exazerbationen um 35% beschrieben, ebenso eine Reduktion der stationären Aufnahmen und iv.-Therapien. Diesen Effekt sehe ich als einen besonders wichtigen Vorteil einer Therapie mit Tezacaftor/ Ivacaftor an, da bekannt ist, dass eine höhere Anzahl von Exazerbationen mit einer rascheren Abnahme der Lungenfunktion einhergeht (3). Ich erwarte daher einen positiven Effekt auf den Langzeitverlauf der Lungenfunktion bei insgesamt reduziertem Therapieaufwand. Für den Patienten bedeutet es eine große</p>	<p>Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserungen jeweils nicht einschätzbar ist.</p> <p>Für den Endpunkt SF-12 zeigte sich in der Domäne PCS ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserung nicht einschätzbar ist. Für die Domäne MCS konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen TEZ/IVA und Placebo festgestellt.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind, für die Behandlung mit TEZ/IVA einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.</p> <p>b) <u>Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind 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-</u></p>

Stellungnehmer: Dr.med. S. Nährig

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verbesserung, wenn er mit weniger iv.-Therapien die Lungenfunktion länger konstant halten kann. Ferner können durch weniger iv.-Therapien oder stationäre Aufenthalte auch Kosten eingespart werden. Für eine exakte Angabe der Reduktion der pulmonalen Exazerbationen bei den von mir mit Tezacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten ist der Beobachtungszeitraum von max 4 Monaten noch zu kurz.</p> <p>4. Zusätzlicher Benefit von Tezacaftor/Ivacaftor: Besonders hervorheben möchte ich noch die Tatsache, dass Tezacaftor/ Ivacaftor neben der Mutation delta F508 homozygot auch noch für 14 andere Mutationen in Kombination mit einer Mutation deltaF508 zugelassen ist. Dadurch wird es so vielen Mukoviszidose-Patienten wie nie zuvor ermöglicht, eine Therapie zur Verbesserung des CFTR-Kanals zu erhalten!</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p><u>26A→G und 3849+10kbC→T.</u></p> <p>Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Phase-III-Studie 108 (TEZ/IVA vs. Placebo; 8 Wochen) vor.</p> <p>Für den Endpunkt Symptomatik erfasst mittels CFQ-R zeigte sich in der Domäne Atmungssystem ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle. Für die Domäne Gewichtsprobleme zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten TEZ/IVA gegenüber Placebo, für die gastrointestinale Domäne hingegen, wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt; die klinische Relevanz der gezeigten Veränderungen bleibt jedoch unklar.</p> <p>Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen sowie BMI und BMI z-Score zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede von TEZ/IVA gegenüber Placebo.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 108 die Endpunkte CFQ-R und SF-12 erhoben. Für die Domänen des CFQ-R: körperliches Wohlbefinden, Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung wurde jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von</p>

Stellungnehmer: Dr.med. S. Nährig

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt. Für die Domänen Gefühlslage, Körperbild, Therapiebelastung, Rollenfunktion und soziale Einschränkungen des CFQ-R zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserungen jeweils nicht einschätzbar ist.</p> <p>Für den Endpunkt SF-12 zeigte sich in der Domäne PCS ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo, der zudem klinisch relevant ist. Für die Domäne MCS konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt werden, dessen klinische Relevanz jedoch nicht einschätzbar ist.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen wurden weder statistisch signifikante Vor- noch Nachteile für die Behandlung mit TEZ/IVA im Vergleich zu Placebo festgestellt.</p> <p>Aufgrund des chronischen Verlaufes der zystischen Fibrose und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patientinnen und Patienten wird die 8-wöchige Behandlungsdauer der vorgelegten RCT für die Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte als ungeeignet angesehen. Es bleibt unklar, ob die gezeigten statistisch signifikanten Vorteile von TEZ/IVA gegenüber Placebo in der Kategorie Morbidität (Symptomatik mittels CFQ-R) und Lebensqualität (CFQ-R, SF-12) langfristige Effekte darstellen.</p>

Stellungnehmer: Dr.med. S. Nährig

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Daher können die gezeigten Vorteile aufgrund der kurzen Studiendauer in ihrem Ausmaß als nicht mehr als gering eingestuft werden.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind 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, für die Behandlung mit TEZ/IVA einen geringen Zusatznutzen fest.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

- 1 Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, Wang LT, Ingenito EP, McKee C, Lu Y, Lekstrom-Himes J, Elborn JS: Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. N Engl J Med. 2017 Nov 23;377(21):2013-2023
- 2 Szczesniak, R., et al., Use of FEV1 in cystic fibrosis epidemiologic studies and clinical trials: A statistical perspective for the clinical researcher. J Cyst Fibros, 2017. 16(3): p. 318-326.
- 3 de Boer, K., et al., Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. Thorax, 2011. 66(8): p. 680-5

5.7 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2019
Stellungnahme zu	Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.03.2019 eine von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für die fixe Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®), ein Orphan Drug von Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Tezacaftor/Ivacaftor ist zugelassen als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine Reihe bestimmter anderer Mutationen im CFTR-Gen aufweisen.</p> <p>Die Nutzenbewertung des G-BA basiert auf zwei randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studien und wird in zwei Patientengruppen mit separaten Nutzenbewertungen unterschieden: (1) Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation sind und (2) Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation sind 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.</p> <p>Für die Patientengruppe (1) sieht der G-BA ausschließlich positive Effekte bei pulmonalen Exazerbationen, der Lebensqualität sowie der Symptomatik. Für die Patientengruppe (2) sieht der G-BA ebenfalls mehrere positive Effekte in den Bereichen der Symptomatik und der Lebensqualität.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	<p>a) <u>Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.</u></p> <p>Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppen-Phase-III-Studie 106 (TEZ/IVA vs. Placebo; 24 Wochen) vor.</p> <p>Aus der Studie 106 ergab sich in der Kategorie Morbidität für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle. In der Domäne Atmungssystem des CFQ-R konnte ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber der Kontrolle gezeigt werden.</p> <p>Für die Endpunkte Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen, BMI und BMI-z-Score wurden jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 106 die Endpunkte CFQ-R und SF-12 erhoben. Für den Endpunkt CFQ-R zeigten sich für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, subjektive Gesundheitseinschätzung, Therapiebelastung und soziale Einschränkungen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserungen jeweils nicht einschätzbar ist.</p> <p>Für den Endpunkt SF-12 zeigte sich in der Domäne PCS ein statistisch</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserung nicht einschätzbar ist. Für die Domäne MCS konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen TEZ/IVA und Placebo festgestellt.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind, für die Behandlung mit TEZ/IVA einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.</p> <p>b) <u>Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind 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.</u></p> <p>Für diese Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungs begründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Phase-III-Studie 108 (TEZ/IVA vs. Placebo; 8 Wochen) vor.</p> <p>Für den Endpunkt Symptomatik erfasst mittels CFQ-R zeigte sich in der Domäne Atmungssystem ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kontrolle. Für die Domäne Gewichtsprobleme zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten TEZ/IVA gegenüber Placebo, für die gastrointestinale Domäne hingegen, wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt; die klinische Relevanz der gezeigten Veränderungen bleibt jedoch unklar.</p> <p>Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen sowie BMI und BMI z-Score zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede von TEZ/IVA gegenüber Placebo.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 108 die Endpunkte CFQ-R und SF-12 erhoben. Für die Domänen des CFQ-R: körperliches Wohlbefinden, Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung wurde jeweils ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt. Für die Domänen Gefühlslage, Körperbild, Therapiebelastung, Rollenfunktion und soziale Einschränkungen des CFQ-R zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo, wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserungen jeweils nicht einschätzbar ist.</p> <p>Für den Endpunkt SF-12 zeigte sich in der Domäne PCS ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo, der zudem klinisch relevant ist. Für die Domäne MCS konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA gegenüber Placebo gezeigt werden, dessen klinische Relevanz jedoch nicht einschätzbar ist.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen wurden weder statistisch signifikante Vor- noch Nachteile für die Behandlung mit TEZ/IVA im Vergleich zu</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Placebo festgestellt.</p> <p>Aufgrund des chronischen Verlaufes der zystischen Fibrose und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patientinnen und Patienten wird die 8-wöchige Behandlungsdauer der vorgelegten RCT für die Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte als ungeeignet angesehen. Es bleibt unklar, ob die gezeigten statistisch signifikanten Vorteile von TEZ/IVA gegenüber Placebo in der Kategorie Morbidität (Symptomatik mittels CFQ-R) und Lebensqualität (CFQ-R, SF-12) langfristige Effekte darstellen.</p> <p>Daher können die gezeigten Vorteile aufgrund der kurzen Studiendauer in ihrem Ausmaß als nicht mehr als gering eingestuft werden.</p> <p>Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind 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, für die Behandlung mit TEZ/IVA einen geringen Zusatznutzen fest.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Kritisch festzustellen ist, dass der G-BA-Geschäftsstelle den primären, zulassungsbegründeten und nutzentragenden Endpunkt FEV1% und die hierfür gezeigten statistisch signifikanten Vorteile in ihrer Bewertung nicht berücksichtigt hat. Der Endpunkt FEV1% wird dabei durch die G-BA-Geschäftsstelle als nicht patientenrelevanter Surrogatendpunkt</p>	<p>a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind</p> <p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde als absolute Veränderung über 24</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eingeschätzt, da die von den Patienten wahrnehmbare Symptomatik nicht direkt abgebildet sei.</p> <p>Die Vorgehensweise der G-BA-Geschäftsstelle ist nach Auffassung des vfa nicht nachvollziehbar. Der Hersteller verweist in seinem Dossier auf eine Reihe von Untersuchungen zur Assoziation zwischen FEV₁% und Mortalität bzw. zur prognostischen Rolle von FEV₁%. Alle diese Publikationen werden von der G-BA-Geschäftsstelle als nicht geeignet eingestuft, ohne jedoch auf die inhaltlichen Details oder Gründe der Ablehnung einzugehen. Die vom Hersteller zitierte Stellungnahme des Bundesamts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu einer G-BA Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor und der darin hervorgehobenen Assoziation zwischen FEV₁% und erhöhter Mortalität wird vom G-BA gar nicht kommentiert.</p> <p>Zugleich ist darauf hinzuweisen, dass in den zurückliegenden Stellungnahmeverfahren zu Lumacaftor/Ivacaftor, die hohe Relevanz des etablierten Endpunktes FEV₁% und seine Validität für die Lebenserwartung konsistent über alle medizinische Fachgesellschaften hinweg betont wurde. Zugleich wurde sehr deutlich die formale Vorgehensweise in der Nutzenbewertung kritisiert, die Relevanz eines Endpunktes für die betroffenen Patienten ausschließlich bei unmittelbarer Spürbarkeit anzuerkennen. Auch diese relevanten Erkenntnisse aus dem Stellungnahmeverfahren bleiben in den Ausführungen der G-BA-Geschäftsstelle gänzlich unerwähnt.</p> <p>Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass auch im G-BA selbst unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁ % bestehen (siehe tragende Gründe zum Verfahren zu Lumacaftor/Ivacaftor, Beschluss vom 02.08.2018). Diese unterschiedlichen Auffassungen werden bei der Beurteilung der Patientenrelevanz seitens der Geschäftsstelle nicht berücksichtigt.</p>	<p>Wochen Behandlung gemessen. Die absolute Veränderung des FEV₁% zu Woche 24 betrug in der Studie 106 im Mittel +3,60% im TEZ/IVA-Arm und -1,47% im Kontrollarm. In der Studie 106 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt (MWD [95%-KI]: 4,79 [3,58; 6,00]; p < 0,0001).</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind 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</p> <p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde als absolute Veränderung über 4 und 8 Wochen Behandlung gemessen. Die absolute Veränderung des FEV₁% zu Woche 4 und 8 betrug in der Studie 108 im Mittel +6,4% im TEZ/IVA-Arm und -0,3% im Kontrollarm. In der Studie 108 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt (MWD [95%-KI]: 6,7 [5,5; 7,8]; p < 0,0001).</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach Auffassung des vfa ist damit der Ausschluss des Endpunktes FEV1% nicht sachgerecht und in der Beschlussfassung zu korrigieren.</p>	<p>davon unberührt.</p>
<p>Widerspruch zur Verfahrensordnung des G-BA: zusammenfassende Dokumentation (inkl. eingegangenen Stellungnahmen) für die zurückliegenden Bewertung im Anwendungsgebiet auch nach mehreren Jahren nicht verfügbar</p> <p>Es ist festzustellen, dass die zusammenfassenden Dokumentationen zu den für das vorliegenden Verfahren relevanten früheren Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose (z.B. zu Lumacaftor/Ivacaftor mit Beschluss vom 02.06.2016) auch nach mehreren Jahren noch immer nicht veröffentlicht wurde. Eine Berücksichtigung der darin ggf. enthaltenen relevanten Inhalte (insb. der beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen) ist damit weder für die Dossiererstellung noch für das Stellungnahmeverfahren möglich. Zugleich ist das Verfahren damit intransparent und nicht nachvollziehbar, da eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente seitens des G-BA nicht nachvollziehbar ist.</p> <p>Diese Praxis der Nutzenbewertung des G-BA widerspricht der eigenen Verfahrensordnung (VerfO). Hierzu heißt es im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO des G-BA:</p> <p><i>„Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1. Beschreibung des Verfahrensablaufs,</i> <i>2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier,</i> <i>3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen</i> 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Anhörung, 4. Würdigung der vorgetragenen Argumente, 5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundausschuss.“</i></p> <p>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerFO des G-BA in Verbindung mit 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerFO:</p> <p><i>„Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</i></p> <ul style="list-style-type: none"><i>a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,</i><i>b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen und</i><i>c) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf hervorgehen müssen.“</i>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

5.8 Stellungnahme der BIO Deutschland e.V.

Datum	22.03.2019
Stellungnahme zu	Tezacaftor/Ivacaftor / Symkevi®
Stellungnahme von	BIO Deutschland e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zystische Fibrose (CF; Mukoviszidose) ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen der kaukasischen Bevölkerung, mit ca. 6.000 Betroffenen in Deutschland und damit als seltene Erkrankung anerkannt.</p> <p>Zugrunde liegt der Erkrankung ein genetischer Defekt im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Bei CF ist das CFTR-Protein entweder nicht oder in zu geringer Dichte auf der epithelialen Zelloberfläche vorhanden und/oder in der Funktion eingeschränkt, wodurch es zu einer Beeinträchtigung der CFTR-Aktivität kommt. Das CFTR-Protein selbst ist ein Ionenkanal in der apikalen Oberfläche aller Epithelzellen, der an der Regulation des Wasser- und Salz-Austauschs beteiligt ist. Folge ist ein fehlerhafter Transport von Chlorid durch die Zellmembran, 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 Reproduktionsorgane. Die F508del Mutation ist die mit Abstand häufigste Mutation. 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.</p> <p>Symkevi® als Kombination der Wirkstoffe Tezacaftor und Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose in Kombination mit Ivacaftor bei CF-Patienten ab 12 Jahren mit homozygoter F508del-Mutation (hF508del) im CFTR-Gen oder heterozygoten F508del-Mutation und einer Residual Function Mutation (F508del/RF) auf dem zweiten Allel im CFTR-Gen ermöglicht einen gezielten Einsatz im Sinne einer Personalisierten</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Medizin - kausal statt symptomatisch. Es handelt sich hier um Neuzulassung für Tezacaftor/Ivacaftor und gleichzeitig um eine Zulassungserweiterung für die Monotherapie Ivacaftor auf das Anwendungsgebiet Tezacaftor/Ivacaftor.</p> <p>Gerade die Kombination aus Tezacaftor, das die CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöht, während Ivacaftor die Funktionsfähigkeit der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteinkanäle verbessert, ist abgestimmt auf Patienten, die durch einen CFTR-Defekt durch die F508del-Mutation daran leiden, dass die CFTR-Proteine in zu geringer Menge exprimiert werden. Das Zusammenwirken von Tezacaftor (als CTRF-Korrektor) und Ivacaftor (als CTRF-Potentiator) führt zu einen erhöhten Chloridionentransport bei betroffenen Patienten durch die Zellmembran.</p> <p>Die Zulassung erfolgt dabei in zwei Anwendungsgebieten: einerseits für Patienten, die homozygot bzgl. der F508del-Mutation im CTRF-Gen sind (A) und andererseits, für Patienten mit einer F508del/RF-Mutation.</p>	
<p><u>Patientenrelevant des FEV1%-Endpunktes</u></p> <p>Die Lungenbeteiligung bei Mukoviszidose ist für den Verlauf und die Prognose der Erkrankung entscheidend, denn kardio-pulmonale Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache dar. Die Krankheit manifestiert sich typischerweise durch Husten, bronchiale Obstruktion, Tachypnoe und rezidivierende Pneumonien. Eine Einschränkung der Lungenfunktion geht mit der Erkrankung zwangsläufig einher.</p> <p>Die Veränderung der Lungenfunktion ist ein zentraler Aspekt für die Einschätzung des klinischen Nutzens von CF-Therapien.</p>	<p>a) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind</p> <p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Die absolute Veränderung des FEV₁%</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Feststellung der Lungenfunktionalität stellt das forcierte Einsekundenvolumen FEV₁% (engl.: Forced Expiratory Volume in 1 second) einen dynamischen, zeitabhängigen Messparameter in der Lungenfunktionsdiagnostik dar. FEV₁% eignet sich somit als wichtiger Parameter zur Bestimmung des Lungenfunktionsumfanges bei Mukoviszidose, der auch von Zulassungsbehörden in der Vergangenheit für Studien benannt wurde. Auch, weil die Lungenfunktion ein patientenrelevantes Kriterium für den Schweregrad und den Verlauf der CF darstellt. FEV₁% ist hier ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt und ein unmittelbar prädiktiver Marker für die Mortalität.</p> <p>Deshalb muss FEV₁% als verlaufsbegleitender Parameter als unmittelbar patientenrelevant anerkannt werden. Nicht vollziehbar ist, dass der G-BA FEV₁% als patientenrelevanten Endpunkt nicht anerkennt. Weshalb keine ausreichende Validität vorliegen soll, wird nicht begründet.</p>	<p>zu Woche 24 betrug in der Studie 106 im Mittel +3,60% im TEZ/IVA-Arm und -1,47% im Kontrollarm. In der Studie 106 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt (MWD [95%-KI]: 4,79 [3,58; 6,00]; p < 0,0001).</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die <i>F508del</i>-Mutation sind 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</p> <p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde als absolute Veränderung über 4 und 8 Wochen Behandlung gemessen. Die absolute Veränderung des FEV₁% zu Woche 4 und 8 betrug in der Studie 108 im Mittel +6,4% im TEZ/IVA-Arm und -0,3% im Kontrollarm. In der Studie 108 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA gegenüber Placebo festgestellt (MWD [95%-KI]: 6,7 [5,5; 7,8]; p < 0,0001).</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Patientenzahlen</u></p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG wird festgehalten, dass die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt wurde. Diese Aussage steht nicht mit den verfügbaren Angaben aus dem deutschen und dem europäischen Mukoviszidose-Patientenregister in Übereinstimmung.</p> <p>In der Herleitung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation ist der Zulassungsinhaber für die vorliegende Indikationserweiterung von den zum Dossier-Einreichungsdatum aktuell publizierten Angaben des deutschen Mukoviszidose-Registers ausgegangen. Darin sind 5.720 Patienten berichtet, die im Berichtsjahr 2016 wenigstens einmalig dokumentiert wurden und für die auch eine Einwilligungserklärung vorliegt.</p> <p>Das IQWiG zieht jedoch bezugnehmend auf die Homepage des Mukoviszidose e.V. eine Zahl von 8.000 Patienten heran, welche dort lediglich in einem einführenden Fließtext auftaucht. Die Zahl wird nicht weiter spezifiziert oder begründet, wie der e.V. auf diese Zahl kam. Festzuhalten ist, dass diese Angabe zuletzt in den Registerberichten des Mukoviszidose e.V. für das Berichtsjahr 2012 erschien, seither jedoch nicht mehr. Zwischenzeitlich ist beim deutschen Mukoviszidose-Register eine generelle Überarbeitung der Registersoftware und des Datenschutzkonzeptes vorgenommen worden und die Datenbestände wurden überprüft und aktualisiert.</p> <p>Zudem wurden die Zahlen der erfassten Patienten mit Dokumentation</p>	<p>Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (02. August 2018) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet „zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren und älter, die homozygot für die <i>F508del</i>- Mutation im CFTR-Gen sind“ zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen¹.</p> <p>Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 5720 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsjahr 2012 bedeutsam geändert hat (8042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsjahr bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).</p>

¹ <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 04.04.2019]

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
über die Jahre 2012 bis 2016 mit einem zu erwartenden leichten Anstieg konsistent berichtet (2012: 5.111; 2013: 5.101; 2014: 5.187; 2015: 5.331 und 2016: 5.720).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bio

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

Literaturverzeichnis

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Tezacaftor/ Ivacaftor

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. April 2019

von 15:36 Uhr bis 16:39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **BIO Deutschland e. V.:**

Herr Kahnert
Frau Dr. Tyler-Weisshaupt

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Vertex Pharmaceutical GmbH:**

Herr Dr. Dr. Banik
Herr Dr. Bönisch
Frau Schmeding
Herr Zinggeler

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Matthias
Herr Meyer

Angemeldeter Teilnehmer für die **Medizinische Hochschule Hannover:**

Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler

Angemeldeter Teilnehmer für die **Universitätsmedizin Essen:**

Herr Dr. Sutharsan

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15:36 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zum Verfahren gemäß § 35a, Nutzenbewertung Symkevi, Orphan. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. März 2019, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Vertex, zum anderen als Kliniker Herr Professor Tümmler und Herr Christian Herzog, Herr Professor Dr. Mainz, Herr Dr. Sutharsan und Frau Dr. Nährig, außerdem der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller, BIO Deutschland und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst für das von uns geführte Wortprotokoll die Anwesenheit feststellen. Für Vertex müssten Herr Dr. Dr. Banik, Herr Dr. Bönisch, Frau Schmeding und Herr Zinggeler da sein – ja. Für BIO Deutschland müssten Herr Kahnert und Frau Dr. Tyler-Weisshaupt da sein – ja –, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Wilken und Herr Meyer – ja –, dann für die Medizinische Hochschule Hannover Professor Dr. Dr. Tümmler – ja. Noch nicht anwesend ist Herr Dr. Sutharsan von der Universitätsmedizin Essen. Für den vfa müssten Herr Rasch und Herr Werner anwesend sein – ja. – Herr Werner, Sie sind immer noch beim vfa? – Okay. Somit sind alle Anwesenden begrüßt. Oder ist noch jemand hier, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann werde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses darzustellen und relevante Punkte anzusprechen. Wir werden uns danach mit verschiedenen Fragen an die Kliniker wenden. Vom pU würde mich interessieren, wieso der SF-12 zur Erfassung der Lebensqualität nur im Anwendungsgebiet B im Dossier ausgewertet worden ist. Gibt es dafür eine Ratio?

Von den Klinikern würde mich nachher interessieren, welche Rolle der FEV₁ im klinischen Alltag in der Indikation zystische Fibrose spielt, ebenso die Frage, ob jede intravenöse Antibiotikatherapie mit einer schweren pulmonalen Exazerbation assoziiert ist oder die i.v.-Darreichung vom Erregerspektrum abhängig ist. Das ist eine Fragestellung, über die wir auch sprechen sollten. Aber, wie gesagt, zuerst mal erhält der pharmazeutische Unternehmer das Wort. – Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Zinggeler.

Herr Zinggeler (Vertex Pharmaceuticals): Vielen Dank für die einführenden Worte. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Schönen guten Tag! Wir freuen uns, dass wir hier sind, um über den Zusatznutzen von Symkevi zu reden.

Vertex ist ein global tätiges Biotechnologieunternehmen, das sich das Ziel gesetzt hat, innovative Medikamente für seltene Erkrankungen zu entwickeln. Wir konzentrieren uns besonders auf zystische Fibrose. Wir forschen hierzu schon seit 20 Jahren mit dem Ziel, dass wir für alle betroffenen Menschen eine kausale Therapie entwickeln, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt. Mukoviszidose ist eine seltene lebensbedrohliche Multiorganerkrankung. Das mittlere Sterbealter in Deutschland liegt bei 33 Jahren. Dank dem in Deutschland seit 2016 bestehenden Neugeborenen-Screening-Programm können die Patienten früh diagnostiziert und bestmöglich früh versorgt werden.

Der Fehler bei CF liegt im Erbgut, im sogenannten CFTR-Gen. Die Strategie von Vertex ist, dass wir hochpräzise innovative Arzneimittel entwickeln, die die Ursache dieser Erkrankung

angehen und spezifisch den Fehler in dem CFTR-Protein korrigieren. Wir nennen das CFTR-Modulation. Dies sorgt also dafür, dass das Protein wieder funktioniert.

Jetzt sind wir bei Symkevi, unserem dritten Produkt – wir sind schon einen Schritt weitergekommen –, das hier ein neues Anwendungsgebiet für Patienten eröffnet, die zuvor keine Möglichkeit für eine kausale Therapie hatten, also eine Therapie, die bei der Ursache der Erkrankung ansetzt. Symkevi ist auch zugelassen für Patienten mit F508del-homozygot-Mutationen ab 12 Jahren. Wir sehen bei Symkevi eine deutliche Verbesserung in der Lungenfunktion, weniger Exazerbationen, eine deutliche Verbesserung bei der Lebensqualität, und dies mit einem Nebenwirkungsprofil wie Placebo.

Damit bin ich am Ende meiner einführenden Worte, und wenn Sie es mir erlauben, Herr Vorsitzender, möchte ich gern das Wort an Dr. Clemens Bönisch übergeben, der die spezifischen medizinischen Fragen, die Sie gestellt haben, besser beantworten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Bönisch, bitte schön.

Herr Dr. Bönisch (Vertex Pharmaceuticals): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich gehe auf zwei Punkte näher ein; zunächst auf die Erkrankung an sich, Mukoviszidose, und im Anschluss auf Symkevi, die Wirkstoffkombination, wegen der wir heute hier sind, und darauf, was sie für die Patienten in den beiden Anwendungsgebieten bedeutet.

Mukoviszidose ist eine angeborene, schwere, lebensverkürzende Stoffwechselerkrankung. Zäher Schleim verlegt dabei die Lunge, aber auch andere Organe wie Bauchspeicheldrüse, Magen-Darm-Trakt, Leber- und Gallengänge, Fortpflanzungsorgane und Nebenhöhlen. Es kommt zu strukturellen Schäden, zur Einschränkung der Organfunktion und letztendlich zum Organversagen. Die Haupttodesursache bei Mukoviszidose ist die Lungenbeteiligung: Acht von zehn der Betroffenen sterben daran.

Die Ursache der Mukoviszidose sind Mutationen im CFTR-Gen. CFTR kodiert für einen Chloridkanal und ist essenziell für eine flüssige mobile Schleimschicht, und das ist wiederum wichtig, um die Keimlasten der Lunge gering zu halten. Mutationen führen nun dazu, dass kein oder nur sehr wenig CFTR-Chloridkanal produziert wird bzw. dass er in seiner Funktion stark eingeschränkt ist. Momentan sind knapp 350 krankheitsverursachende CFTR-Mutationen bekannt. F508del ist die mit Abstand häufigste und eine sehr schwerwiegende CFTR-Mutation. Das Fehlen einer einzigen Aminosäure hat hier schwerwiegende Konsequenzen: Es kommt fast kein CFTR-Chloridkanal an der Zelloberfläche an, und das, was ankommt, ist defekt.

Einer von zwei Patienten in Deutschland ist F508del-homozygot, trägt diese Mutation also auf beiden Allelen. Diese Patienten ab zwölf Jahren bilden das Anwendungsgebiet A von Symkevi. Das Anwendungsgebiet B bilden Patienten mit einer F508del-Mutation und einer von insgesamt 14 CFTR-Mutationen mit Restfunktion auf dem zweiten Allel. Diese Patienten zeigen zwar, verglichen mit F508del-homozygoten Patienten, in der Regel eine verzögerte Krankheitsmanifestation, sterben jedoch noch immer circa 20 bis 25 Jahre früher als die Allgemeinbevölkerung.

Wie wirkt Symkevi, wie verbessert Symkevi die CFTR-Funktion? Wie anfänglich schon gesagt, ist Symkevi eine Wirkstoffkombination. Es enthält zwei Wirkstoffe, Tezacaftor und Ivacaftor. Symkevi setzt direkt am CFTR-Chloridkanal an, also kausal an der

Krankheitsursache. Zunächst erhöht Tezacaftor die Anzahl der verfügbaren CFTR-Chloridkanäle an der Zelloberfläche, und dann verbessert Ivacaftor zusätzlich deren Funktion.

Aber was bedeutet Symkevi nun wirklich für die Patienten in den beiden Anwendungsgebieten? Für die Patienten im Anwendungsgebiet B, also diejenigen Patienten mit einer CFTR-Restfunktionsmutation, ist Symkevi die erste kausale Therapieoption überhaupt. Wir sehen, dass diese Patienten enorm von der Therapie profitieren; das sehen wir einerseits in der deutlichen Verbesserung der Lungenfunktion, aber insbesondere und direkt für die Patienten spürbar in der Verbesserung der Lebensqualität. Für die Patienten im Anwendungsgebiet A, also die F508del-homozygoten Patienten, ist Symkevi eine neue, mit Vorteilen versehene kausale Therapieoption. Symkevi verbessert die Lungenfunktion, reduziert die Anzahl pulmonaler Exazerbationen und verbessert spürbar die Lebensqualität, und dies alles mit einem deutlich reduzierten Potenzial für Arzneimittelinteraktionen und einem ausgezeichneten Sicherheitsprofil.

Insgesamt sind wir davon überzeugt, dass Symkevi für die Patienten in beiden Anwendungsgebieten beträchtliche direkt erfahrbare Vorteile bringt: Verbesserung in der Morbidität, Verbesserung in der Lebensqualität, und das alles bei einem Sicherheitsprofil auf Placebo-Niveau. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue mal in die Runde. Fragen! – Wer möchte? – Frau Jacobs, bitte.

Frau Dr. Jacobs: Ich möchte erst einmal die Frage von Herrn Professor Hecken aufgreifen, warum quasi im Anwendungsgebiet A bestimmte patientenrelevante Endpunkte nicht weiter ausgewertet wurden, zum Beispiel der SF-12. Anschließend habe ich konkret zu diesen Endpunkten auch Fragen, die zum einen die Operationalisierung betreffen, aber eben auch die konkret vorgelegten Ergebnisse.

Sie haben mit der Stellungnahme die Ergebnisse mehr deskriptiv beschrieben. Leider fehlen uns maßgebliche Informationen zur Operationalisierung, also zum Aufbau der Instrumente und zu den vorgesehenen Auswerteschritten. Sind sie im Manual vorgesehen? Daher habe ich zunächst auch eine Nachfrage zu dem Pittsburgh Sleep Quality Index. Ist es, die Operationalisierung betreffend, richtig, dass Sie die Originalversion mit dem Bezugszeitraum vier Wochen verwendet haben? Es liegen ja auch noch andere Versionen vor.

Zu dem Symptomfragebogen CFRSD hatten Sie ja protokollgemäß die komplette Tagebuchversion eingesetzt, die aus 16 Fragen besteht. Sie haben jetzt mit der Stellungnahme Ergebnisse des Symptom-Scores CRISS präsentiert. Haben wir es richtig verstanden, dass dieser CRISS-Score nur acht der 16 Items umfasst, die Symptom-Items? Können Sie zudem Angaben zu den Ergebnissen der anderen acht Items machen, die die Emotion Impact und Activity Impact umfassen? – Erst einmal so weit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte? Das war jetzt von den Fragen her überschaubar. – Bitte schön, Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Ich fange einmal an; das war eine ganze Menge an Einzelfragen. Falls ich nicht alle erwischen sollte, dann sagen Sie bitte Bescheid bzw. wir geben hier vielleicht intern auch noch ein bisschen weiter.

Also, das Erste bezog sich auf den Pittsburgh Sleep Questionnaire. Das ist tatsächlich die Originalversion mit der vierwöchigen Recall-Periode. Das war Ihre erste Frage. – Bei CRISS haben wir tatsächlich nur die Auswertung dieser acht Endpunkte, wie sie hier vorgelegt waren, zur Verfügung. Wir haben auch selber die anderen nicht zur Kenntnis bekommen. Deshalb können wir darüber auch nichts sagen. Das waren meines Erachtens die beiden zur Operationalisierung wichtigen Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann war noch gefragt worden, wieso der SF-12 nur im Patientenkollektiv B verwendet wurde, weil der ja da schon statistisch signifikant ist.

Frau Schmeding (Vertex): Hier haben wir in beiden Anwendungsgebieten ausgewertet. Wie man dem Studienbericht entnehmen konnte, war das zu einem zeitlich späteren Termin, weshalb wir das eine Ende letzten Jahres nachreichten und das andere dann mit der Stellungnahme nachgereicht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Frau Jacobs.

Frau Dr. Jacobs: Eine Nachfrage oder vielmehr eine Anmerkung zu diesen PRO-Auswertungen. Auf Basis der vorgelegten Daten ist jetzt eine Ergebnisinterpretation sehr schwierig. Uns fehlen maßgebliche Angaben zur Anzahl der Patienten in der Auswertung – Stichwort Rücklaufquoten –, und auch Informationen zu den Baseline-Daten für die einzelnen PROs liegen uns nicht vor. Können Sie Informationen dazu geben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Wir müssen hier einräumen, dass uns auch nur diese Informationen vorliegen, weil wir eben auch diese Auswertungen, die jetzt vorliegen, erst in der Zeit zwischen Dossiereinreichung und der jetzigen Stellungnahme von unserer Zentrale angefordert und bekommen haben. Deshalb können wir selber diese Fragen nicht beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Skavron.

Frau Dr. Skavron: Meinen Sie, Sie könnten das innerhalb der nächsten fünf Tage nachreichen? – Wer hat denn die Daten derzeit? Können Sie das beantworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Zentrale. – Bitte schön.

Frau Schmeding (Vertex): Wir können das auf jeden Fall prüfen und schauen, was hierzu entsprechend nachgereicht werden kann. Einige Überlegungen waren hier auch angestellt worden, welche Endpunkte man ausführen kann, teilweise auch entsprechende Änderungen, weil man gesehen hat, dass vielleicht manche Daten aufgrund von fehlenden Werten nicht analysiert werden konnten oder zu keinem repräsentativen Ergebnis geführt hätten. Wir prüfen das aber auf jeden Fall nach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich kann das nur unterstreichen. Wir sehen ja in der Patientengruppe B, wozu Sie das halbwegs vollständig vorgelegt haben, dass sich daraus eben durchaus positive Effekte ergeben. Das, was wir jetzt hier als nachgereichte Unterlagen haben, reicht nach derzeitigem Stand nicht aus, um daraus eben ein belastbares Ergebnis

im vorbeschriebenen Sinne abzuleiten. Also wäre es in Ihrem eigenen Interesse, wenn man das noch as soon as possible vorlegen könnte. Wenn Sie es nicht tun – – Wir haben das bereits mehrfach adressiert; in der Vollständigkeitsprüfung ist das ja auch schon einmal hinterfragt worden.

Also, mehr als betteln können wir nicht. Dann möge man nur, dies jetzt adressiert an die Verbände, uns nicht vorwerfen, dass wir uns nicht hinreichend um die Beibringung von für uns relevanter Evidenz bemühten. Also, herzliche Bitte: Wenn es gehen würde, wäre es okay; ansonsten – –

Weiter: Haben Sie noch etwas, Frau Jacobs? – Die Bänke? – Bitte schön, Frau Afraz und dann Herr Lenzen.

Frau Afraz: Ich habe eine Frage an den Kliniker, und zwar zur Patientenrelevanz des FEV₁. Dazu frage ich Sie, inwiefern das für Sie hier in dieser Indikation patientenrelevant ist. Die Stellungnahmen haben wir ja gelesen; aber wir würden gerne noch hören, was Sie dazu ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Tümmler.

Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH): Ich betreue seit 1980 Patienten mit Mukoviszidose, was Sie mir mit meinem Alter auch ansehen können. Ich leite eine klinische Forschergruppe zur Mukoviszidose seit den Anfängen der 1990er-Jahre und habe insgesamt vielleicht 2.000 Patienten mit CF gesehen, was sicherlich das Maximum ist, was wir in Deutschland haben können. Das waren Patienten, die ich in Kanada und in Deutschland betreut habe. Ich habe ungefähr 200 Patienten über zehn Jahre und mehr betreut. – Dies zum Hintergrund.

Warum FEV₁? Aufgrund des Basisdefektes wird ein relativ zähflüssiger Schleim produziert, der sich in den Lumina der Bronchien ablagert. Als erstes Zeichen der Krankheit sehen wir dann eine Ventilationsinhomogenität. Das heißt, wenn die Betreffenden ein- und ausatmen und ein Fremdgas dazugäben, dann sähen Sie, dass Sie häufiger ein- und ausatmen müssen, um dieses Fremdgas zu eliminieren. Das ist das, woran wir, wenn die Patienten in der Lungenfunktion quasi noch asymptomatisch sind, festmachen können, dass der Basiseffekt auch bei ihnen angreift. Das betrifft typischerweise Kinder im Vorschulalter.

Später dann sehen wir bei über 95 Prozent der Patienten eine anomale Flussvolumenkurve. Was ist das? Falls das nicht alle von Ihnen wissen, sei gesagt: Sie müssen tief einatmen und möglichst schnell möglichst tief ausatmen. Dann sehen Sie typischerweise eine solche konkave Kurve. Die CF-Patienten zeichnen sich dadurch aus, weil die Erkrankung sich als Erstes in den kleinen Bronchien manifestiert, dass es zu einem Kollaps der kleinen Bronchien kommt. Das können wir in dieser Flussvolumenkurve sehr genau sehen.

Wenn die Patienten reproduzierbar arbeiteten wie ein Roboter, wäre die maximale mid expiratory flow bei 75 Prozent am genauesten; dies ist aber nicht möglich. Aber die 1-Sekunden-Kapazität, die angibt, wie viel Luft nach einer Sekunde expeert wurde, ist ein sehr robuster und an allen Zentren weltweit in gleicher Reliabilität erhobener Parameter. Das ist ein Maß dafür, wie gut es den Patienten aktuell geht: Wenn Sie 90 Prozent des Solls und mehr haben, können Sie quasi jede körperliche Tätigkeit ausüben. Wenn Sie 70 bis 90 Prozent haben, reicht das auch für eine normale Alltagstätigkeit. Darunter sind Sie eingeschränkt.

Die meisten Patienten mit Mukoviszidose bei uns, die jetzt leben, haben eine FEV₁ zwischen 80 und 40 Prozent. Wenn sie plötzlich eine Besserung sehen, dann sind sie natürlich besser belastbar, haben eine bessere Lungenfunktion sowie bessere Alltagsbelastbarkeit, körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. Deswegen ist die FEV₁, wenn Sie so wollen, ein guter Parameter. Prognostisch macht es als Surrogatparameter 80 Prozent aus, wie der gesamte Verlauf der Population sein wird, aber auch, wie der Verlauf bei dem einzelnen Patienten ist.

Sie sehen nämlich typischerweise Folgendes: Wenn die Patienten eine hohe Compliance zeigen, dann nimmt die FEV₁ quasi linear ab, es sei denn, die Adhärenz nimmt ab, typischerweise in der Pubertät: Dann knickt es stärker ab, oder aber die Patienten erleiden eine Exazerbation. Das ist typischerweise immer in einem Knick in der FEV₁ zu sehen, dass die Patienten mehr als 3 bis 4 Prozent verlieren; da denken sie, na, das ist nicht so schlimm. Das wird aber therapiert. Leider ist es mit unseren heutigen therapeutischen Maßnahmen nicht möglich, eine Restitutio ad integrum zu erzielen, sodass wir bei einem Drittel der Patienten leider einen irreversiblen FEV₁-Verlust haben. Die pulmonale Exazerbation ist also zurzeit der Hauptgrund dafür, dass die Lungenfunktion abnimmt. Je geringer die Frequenz der Exazerbationen, desto länger haben die Patienten eine FEV₁, die besser als 30 Prozent ist; das heißt, sie leben damit. Ich sage das deswegen, weil das unsere Grenze ist, dass wir sagen: Nach Lungenallokations-Score stellen wir jetzt die Patienten einer Lungentransplantationsambulanz vor. Die Lebensjahre, die ein Patient hat, wenn er mit 100 Prozent anfängt, bis er zu 30 Prozent kommt, entscheiden über seine Lebenserwartung. Frau Cory, quasi die Pionierin in der Epidemiologie der Mukoviszidose, hat deswegen schon in einer sehr bekannten Arbeit zum Vergleich Boston/Toronto gezeigt: Der FEV₁-Verlust ist der sensitivste Parameter für die Prognose, aber auch für die Lebensqualität.

Kommen wir jetzt zu dieser CFRT-Modulation zurück: Wenn eine Patientin, die ich selber betreue, plötzlich 20 Prozent absolut FEV₁ gewinnt, wird oder kann das bei einer Patientin, die früher einmal sehr schwer krank war, jetzt eingeschränkt war und im Sport nicht gut ist, unter Umständen dazu führen, dass sie sich plötzlich genauso verhält wie ihre Peers; sie macht natürlich auch die gleichen Fehler, normal bei einer 17-Jährigen, macht genau das, indem sie sich ganz normal verhält. Also, dieser Sprung der Lebensqualität ist das ganz Entscheidende, und wir machen es wirklich im Monats- bis Jahres- bis Jahrzehntevergleich in der FEV₁ fest.

Was aktuell, das heißt im Stundenbereich, bei den Patienten von der Lebensqualität her am stärksten beeinträchtigt, sind Bauchschmerzen. Aber diese Bauchschmerzen sind nicht das, was ihre Langzeitprognose bestimmt, sondern das ist ihre Leistungsfähigkeit. Deswegen ist mit der FEV₁ und der Schleimretention auch die Einbuße an Lebensqualität verknüpft, sprich Therapiezeit. Die Mukoviszidose, meine Damen und Herren, ist die Erkrankung, die bei kompletter Adhärenz die meiste Zeit kostet, nämlich zwei bis drei Stunden pro Tag, mit Tabletteneinnahme und vor allen Dingen der Atem- und Physiotherapie, die wir auch durch Sport substituieren. Aber das ist quasi das ganze Paket. Dank dieser CFRT-Modulation können wir die Therapiezeit sukzessive reduzieren.

Soll ich das noch ein bisschen wissenschaftlicher ausdrücken? Das kann ich gerne tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. – Danke.

Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH): Die Relevanz für uns als Behandler mögen Sie auch daran sehen, dass wir den Langzeitverlauf heutzutage an geschlechts- und altersadaptierten Krankheitsperzentilen festmachen. Wenn Sie einen natürlichen Verlauf haben, einen Lungenfunktionsverlust, ist es natürlich nicht so einfach, wenn Sie einen 30-Jährigen mit einem 15-Jährigen vergleichen wollen. Aber wenn wir jetzt eine Krankheitsperzentile nehmen, so können wir sehen, wer gut ist und wer schlecht, wobei das eine heißt, dass jemand 50 Prozent der normalen Lungenfunktion hat. Eine von mir betreute Fernsehreporterin, die bei Radio Bremen arbeitet, hat von 40 zu 70 Prozent gewonnen und arbeitet natürlich jetzt wieder ganz normal. Anders ist es, wenn Sie ein achtjähriges Mädchen haben, das 70 Prozent Lungenfunktion hat; da schlagen wir natürlich die Hände überm Kopf zusammen: Das ist ja furchtbar. Das ist Nulladhärenz; das darf heutzutage nicht mehr gesehen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Lenzen, Frau Müller, Herrn Eyding. – Herr Lenzen, bitte.

Herr Dr. Lenzen: Uns interessiert für das Anwendungsgebiet A der Stellenwert oder der Vergleich von Tezacaftor/Ivacaftor zu Lumacaftor/Ivacaftor. Können Sie dazu einmal etwas sagen? Spezifisch haben Sie ja im Dossier einen kompletten adjustierten indirekten Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor eingereicht. Können Sie einmal die Rationale dahinter erläutern und gerne natürlich auch etwas zu den Ergebnissen sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Schmeding.

Frau Schmeding (Vertex): Zur Rationale würde ich gern etwas sagen, bevor ich dann an meine Kollegen weitergebe. Die Rationale war, dass wir uns bereits im Vorfeld vom G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie haben beraten lassen; denn die Orphan-Drug-Designation wird ja im Verlauf des Zulassungsprozesses immer wieder verhandelt. Um das Gesamtbild darstellen zu können und da wir entsprechend die Vorteile von Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Best Supportive Care und gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor sehen, haben wir hier das Gesamtbild im Dossier dargestellt. – Dies vielleicht erst einmal zur Rationale, bevor ich an meine Kollegen übergebe.

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

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Wir haben hier mit Orkambi und mit Symkevi zwei Produkte, die für die Patienten deutliche Verbesserungen zeigen, Verbesserungen hinsichtlich der Lungenfunktion und Reduzierungen von pulmonalen Exazerbationen, von deren Wichtigkeit wir auch schon gehört haben. Sie werden bei beiden Produkten deutlich reduziert. Beide Produkte haben einen ähnlichen Wirkmechanismus. Allerdings haben wir den Vergleich auf Endpunktebene im indirekten Vergleich dargestellt. Er zeitigt einmal für das eine und dann wieder für das andere Produkt bessere Ergebnisse.

Wichtig ist meines Erachtens auch noch, an die Behandler weiterzugeben, dass wir unabhängig von den klinischen Studien natürlich auch Verbesserungen bei Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor sehen, einerseits im veränderten Arzneimittelinteraktionsprofil. Lumacaftor ist ein starker CYP3A-Induktor, was die Behandlung mit verschiedener Ko-Medikation schwierig macht. Beispielsweise sind hormonelle Kontrazeptiva unter Lumacaftor/Ivacaftor nicht zuverlässig einsetzbar; unter

Tezacaftor/Ivacaftor ist das kein Problem. Auch mit Azol-Antimykotika interagiert Lumacaftor/Ivacaftor stark; bei Tezacaftor/Ivacaftor haben wir diesbezüglich eine deutlich bessere Situation.

Andererseits gibt es eine Sache, die sich im indirekten Vergleich nicht so niederschlägt: Nach Zulassung haben wir für Orkambi gesehen, dass gerade im Behandlungsalltag doch respiratorische Nebenwirkungen auftreten. Das ist etwas, was das Sicherheitsprofil von Tezacaftor/Ivacaftor nicht zeigt. Wir haben hier ein deutlich verbessertes Sicherheitsprofil.

Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH): Okay, vielleicht ein paar Informationen aus der klinischen Praxis, um an das Letzte anzuknüpfen. Nach der Zulassung von Lumacaftor/Ivacaftor, vor allen Dingen bei den schwerkranken älteren Patienten, haben wir häufig festgestellt, dass sie in den ersten Lebenstagen einen reversiblen Verlust der Lungenfunktion erlitten haben und gleichzeitig große Mengen an Sekret mobilisieren mussten. Das war tatsächlich auch manchmal eine gefährliche Situation, weil die Patienten auf einmal mehr Sekret hatten, weil auf einmal der Basiseffekt therapiert wird – der Kanal wird aktiviert –, während die Lungenfunktion nicht besser wurde. Dann gibt es eine quasi Off-target-Nebenwirkung bei Lumacaftor, eine Bronchusobstruktion, die auch reversibel ist, die wir aber tatsächlich klinisch stationär observiert haben. Wir haben beispielsweise in der MHH diese älteren Patienten tagesstationär aufgenommen. Ich habe die Patienten vom pädiatrischen Krankengut sogar nur stationär gesehen, wenn wir sie umgestellt haben; so war es bei den schwerkranken.

Der entscheidende Vorteil allerdings ist das bessere Arzneimittelwechselwirkungsprofil. Einen Punkt hat Herr Bönisch schon genannt: Die ganze große Gruppe der konzeptionsfähigen Frauen kann ein hormonelles Kontrazeptivum nehmen wie alle anderen Frauen auch, wie Nicht-CF-Frauen; das war bei Lumacaftor/Ivacaftor nicht möglich.

Des Weiteren können wir jetzt die entscheidenden Komorbiditäten mit unseren gängigen Medikamenten behandeln. Ein Hauptproblem ist die Keimlast, sind vor allen Dingen viele seltene Keime, sogenannte atypische Mykobakterien, in Bezug auf die wir sagen: „The Devil of Cystic Fibrosis over two thousand is marked by bacterium Abscessus“. Also, Mykobacterium Abscessus, Chelonae und Avium sind diejenigen, die uns Probleme bereiten. Da machen wir die Triple Therapie. Beispielsweise interagieren die sämtlichen Medikamente im Abbau in der Leber so stark, dass sie nicht gleichzeitig mit Lumacaftor gegeben werden könnten. Das ist mit Symkevi kein Problem mehr.

Das Nächste: 30 Prozent der Patienten mit Mukoviszidose zeigen einen GERD, eine gastroösophageale Refluxkrankheit. Protonenpumpeninhibitoren und H2-Antagonisten waren mit Lumacaftor nicht einfach zu therapieren. Auch diese Interaktion fällt weg, wenn man Symkevi appliziert.

Eine weitere sehr häufige Komplikation ist die ABPA, eine bronchopulmonale Aspergillose aufgrund einer Aspergillose-induzierten Entzündung, die wir hochdosiert mit Stoß, mit Kortikoiden behandeln. Diese Steroidpulse waren bei der Gabe von Lumacaftor kontraindiziert. Jetzt ist das auch ohne Weiteres möglich. Viele Patienten haben bei der Komorbidität auch ein asthmaähnliches Syndrom und werden niederdosiert mit Langzeitsteroid versorgt. Auch das können wir jetzt parallel machen. Ein weiteres sehr günstiges Medikament zur Behandlung der Mukoviszidose ist die Hochdosisbehandlung mit Ibuprofen; auch hierbei fällt jetzt diese Arzneimittelinteraktion weg.

Zusammengefasst: Wir haben hiermit ein Medikament an der Hand, das uns mangels Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten ermöglicht, jetzt die alten Therapieschemata weiter wie gehabt und optimiert durchzuführen, ohne dass wir eine Interferenz befürchten müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller bitte, dann Herr Eyding.

Frau Dr. Müller: Ich habe an Herrn Professor Tümmler noch eine Rückfrage zu dem, was er eingangs zu der Relevanz von FEV₁ ausführte. – Sie haben ja eine Menge berichtet, beispielsweise, dass das aus Ihrer klinischen Sicht eng mit Leistungsfähigkeit und Lebensqualität korreliert ist. Dann sind Sie aber auch kurz darauf eingegangen, dass die Exazerbationen speziell im Knick im Verlauf der FEV₁ auftreten würden, was also eine klinische Relevanz wäre. Sie haben ebenfalls darüber gesprochen, wie die zeitliche Belastung der Patienten aussieht, abhängig von der FEV₁, also wie viel sie sich einfach am Tag mit ihrer Erkrankung therapieren müssen. Jetzt ist meine Frage: Ist es direkt so, dass über FEV₁ auch eine Therapiesteuerung stattfindet? Das, was Sie berichtet haben, könnte ja darauf hindeuten. Also, ist das ein Parameter, der auch in irgendeiner Art und Weise zur Therapiesteuerung eingesetzt wird?

Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH): Ja, selbstverständlich; denn die pulmonalen Exazerbationen laufen nicht so ab, als wenn jemand eine Grippe hat. Vielmehr sehen Sie, dass die Facies sich verändert, dass die Zytokine ansteigen, leichtes Fieber, Gewichtsverlust sowie einen Einbruch der FEV₁ und vermehrte Sputumproduktion. Das ist die klassische Symptomkonstellation; das nennt man die Leeds-Kriterien, wie sie bei einer pulmonalen Exazerbation auftreten.

Das Kriterium, nach dem wir behandeln, ist die Beantwortung folgender Frage: Inwieweit sind wir in der Lage, dass das Gewicht wieder den Status pro ante hat, aber auch die Lungenfunktion? Das therapeutische Handeln muss sich vor allem an dem Zweiten orientieren, so lange zu therapieren, typischerweise eben eine längerfristige Antibiose durchzuführen, bis sie wieder den Status haben, also typischerweise zusätzliche Maßnahmen einer Inhalationstherapie, klassisch hypertone Kochsalzlösung, Mukolytika bei Exazerbationen und zusätzliche Verordnung von Atem- und Physiotherapie. Wir sind heutzutage nicht mehr ganz so streng; Atem- und Physiotherapie heißt auch Sport, aber dann heißt es, stringent jeden Tag. Damit beträgt der Therapieaufwand bei einer Exazerbation klassischerweise vier Stunden am Tag.

Heutzutage kann bei den gesunden Kindern bis zu 15, 16 Jahren die tägliche Belastung schon deutlich unter 90 Minuten sein. Das werden Sie sich gar nicht vorstellen können: Die können 30 Tabletten in zehn Minuten nehmen, morgens früh. Die gehen ja auch wie alle anderen zur Schule und sind während der Schulzeit übrigens noch erfolgreicher als Leute, die nicht behindert sind, erfolgreicher als ihre nicht behinderten Mitschüler, weil sie so ehrgeizig sind.

Also, das ist das Entscheidende. FEV₁ ist der entscheidende Parameter, nach dem wir uns bei allen Patienten ab dem sechsten Lebensjahr orientieren, die lungenfunktionsfähig sind. Besonders kritisch, wobei wir auch das Hauptproblem haben, ist die Führung der adoleszenten Patienten, die durch den relativ negativen Peer-Einfluss nicht mehr so Therapie machen wollen und therapiemüde werden, sodass wir immer wieder versuchen, an ihren Verschlechterungen der FEV₁ zu sehen, wie sie die Therapie intensivieren müssen.

Aber umgekehrt werden sie, wenn es dann besser wird, natürlich auch zumindest emotional belohnt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Sie setzen es also direkt auch konkret zur Therapiesteuerung ein, es ist ein Therapieziel?

Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH): Ja, hauptsächlich. Wenn Sie wollen, vier zu eins: vier Teile für den FEV₁, ein Teil für den BMI. So ist das seit den 70er-Jahren, nach Shwachman und Kulczycki, die diesen Kanon festgelegt haben: Woran mache ich die Mukoviszidose fest? Townsley, den ich noch selber kennengelernt habe, hat dann gesagt: Wir müssen das nicht nur festmachen, indem wir unser Stethoskop nehmen, sondern wir müssen es ein wenig wissenschaftlicher machen, dass wir eben so etwas mit FEV₁ objektivieren.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Dann habe ich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer; ich weiß nicht, ob Sie auch etwas dazu sagen wollen, aber ich glaube, das ginge eher an Sie. Es geht darum, dass Sie hier in der Verlängerungsstudie, in der Extensionsstudie, für die Homozygoten und für die Heterozygoten die Safety-Daten gemeinsam ausgewertet haben, wenn ich das richtig verstanden habe. Das geht vielleicht auch an Sie, Herr Professor Tümmler.

Nun ist meine Frage: Eingangs hatten wir gehört, dass die heterozygoten Patienten mit zusätzlichen Mutationen eher einen langsameren Krankheitsverlauf und einen späteren Beginn haben, wenn ich das richtig verstanden habe. Könnten Sie noch einmal darauf eingehen, ob diese beiden Gruppen zu dem Zeitpunkt, da sie therapiebedürftig werden – anderenfalls würde man ja keine Therapie machen –, klinisch vergleichbar sind? Oder gibt es da grundsätzliche Unterschiede, unterscheiden sich die beiden Patientengruppen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH): Vielleicht sollte ich da doch zuerst antworten, von der Klinik her.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Moment! Ich frage zuerst einmal, ob der pU antworten möchte, und dann sind Sie dran, Herr Tümmler. Wir müssen schon noch ein bisschen die Regeln einhalten. – Also, der pU war zunächst gefragt. Möchten Sie, Herr Bönisch?

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danach Herr Tümmler.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Zunächst: Ja, wir haben die Safety-Daten in der Auswertung gepoolt, einfach aus dem Grund, weil in die Studie 110 auch noch andere Vorgängerstudien als die Studie 106 und 108 eingingen, auch einige der Phase-II-Studien, und weil wir insgesamt nicht damit rechnen, dass die Nebenwirkungen einer Therapie von der Mutation abhängig sind. Die Idee dahinter war, dass wir davon ausgehen, dass sie mutationsagnostisch sind. – Die weiteren Fragen sind wahrscheinlich am besten an Professor Tümmler adressiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann soll er jetzt. – Bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH): Entschuldigung, aber zum Schluss war die Frage in eine reine klinische Diskriminierung kulminiert.

Wichtig für Sie ist, meine Damen und Herren: Nach Diagnosestellung werden alle Patienten mit Mukoviszidose regelmäßig gesehen und auch regelmäßig betreut. Die Therapieintensität ist differenziell. Diejenigen Patienten, die wir auch in dieser A-Studie haben, die exokrine Pankreasinsuffizienz im ersten Lebensjahr zeigen, haben eine ausgeprägtere gastrointestinale Symptomatik. Sie wird natürlich behandelt. Weil aber, wie Sie wissen, die Mukoviszidose-Patienten von den pulmonalen Komplikationen in der Lebensqualität und der Prognose bestimmt werden, ist das Therapieprogramm auch für diese Patienten, die pankreassuffizient sind, nicht so sehr different. Die Verschlechterung pro Jahr ist dank unserer Optimierung der Therapieprogramme vergleichbar, so merkwürdig sich das für Sie anhören kann. Die schlimmste Komplikation, die auftritt, ist direkt bei Geburt der Mekoniumileus. Heute, im Jahr 2019, können wir bei den Patienten, die einen Mekoniumileus erleiden, einen gleich guten oder sogar besseren Langzeitverlauf erzwingen als bei denjenigen Patienten, die pankreassuffizient sind und erst zwischen dem fünften und zehnten Lebensjahr klinisch so auffällig geworden sind, dass sie diagnostiziert wurden. Das ist also der Unterschied.

Die Lungenerkrankung ist von ihrer Schwere her nicht sehr different zwischen diesen Patienten, die für diese PS-Mutationen und PI compound heterozygot sind, obwohl es über die Gesamtpopulation einen Unterschied in der Lebenserwartung gibt – das ist korrekt. Aber wenn Sie den einzelnen Patienten anschauen, so sind die Therapieprogramme doch sehr, sehr überlappend mit Ausnahme dessen, dass die hyperbiliären und die gastrointestinalen Komplikationen bei den PI-Patienten größer sind und sie zusätzlich, weil sie jetzt älter werden, ein höheres Risiko haben, einen Krebs zu bekommen.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe jetzt noch eine Nachfrage. Sie sind jetzt auf die Therapie gegangen. Sie haben gesagt: Wenn sie erst einmal diagnostiziert sind, dann ist sozusagen die Therapie ähnlich; auch wenn die Prognose vielleicht nicht ganz gleich ist.

Aber meine Frage war eigentlich: Unterscheiden sich die homozygoten und die heterozygoten Patienten irgendwo grundsätzlich, zum Beispiel in der Symptomatik, in solchen Punkten, die sich möglicherweise, weil es ja um eine gepoolte Safety-Auswertung aus beiden geht, darauf auswirken könnte, welche Art Nebenwirkungen sie erleiden; so sage ich es einmal umgangssprachlich. Da kommt natürlich so etwas wie die gastrointestinale Komponente, Pankreasbefall usw. auch mit hinein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Tümmler.

Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH): Da gebe ich Ihnen jetzt recht, dass es da einen Unterschied gibt. Auf der einen Seite haben die CF-Patienten typischerweise nicht sehr ausgeprägte Bauchschmerzen und erleiden auch selten eine Komplikation dergestalt, dass das Darmrohr sich verlegt, den sogenannten DIOS. Auf der anderen Seite sind sie stärker gefährdet, eine akute Bauchspeicheldrüsenentzündung zu bekommen. Das sehen wir bei denjenigen Patienten, die von Geburt an PI sind oder im ersten Lebensjahr PI werden, gar nicht. Also, das Nebenwirkungsprofil, die Lebensqualität, was allein so etwas Profanes wie Stuhlqualität angeht, ist unterschiedlich. Auch die zusätzlichen Komplikationen, dass man die

Malabsorption von fettlöslichen Stoffen bekämpfen muss, ist different. Insoweit gebe ich Ihnen selbstverständlich recht. Die subjektiv beobachteten Nebenwirkungen unter dieser Studie werden von Leuten, die jeden Tag Probleme haben, Bauchschmerzen haben, anders als von denjenigen bewertet, die das gar nicht kennen. Insoweit sind es also auch unterschiedliche Symptomprofile. Das sind nicht dieselben Menschen; ja, da haben Sie recht.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Gerade hinsichtlich der Malabsorption kann man sich gut vorstellen, dass das mit einem Arzneimittel durchaus Auswirkungen hat.

Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH): Das ist ein anderes klinisches Krankheitsbild, sicher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Ich habe ein paar Fragen zum Anwendungsgebiet A, zu dem indirekten Vergleich. Die erste Frage ist: Da läuft ja noch eine Studie, die Studie 112, glaube ich. Vielleicht können Sie einfach sagen, wann die fertig ist, ob die auch Daten zu den 24 Wochen hat und ob die für den indirekten Vergleich dann eigentlich auch relevant wäre.

Die zweite Frage bezieht sich auf Folgendes: Aus meiner Sicht sind die beiden Studienprogramme relativ gut geeignet für einen indirekten Vergleich; insofern würde ich diesen erst einmal als relativ valide ansehen. Ich habe noch einen Unterschied in den Lumacaftor-Studien zu den Tezacaftor-Studien bei den Einschlusskriterien gefunden. Da würde ich Sie gerne nach der Relevanz dieses Unterschiedes fragen. In den Lumacaftor-Studien mussten die Patienten eine sinopulmonale Erkrankung oder eine gastrointestinale ernährungsbezogene Abnormalität aufweisen; das war in den Tezacaftor-Studien nicht so. Ist das so, weil sie das ohnehin alle haben, sodass man das nicht mehr erwähnen muss, oder macht das einen Unterschied in den Populationen aus? Ansonsten ist mir eigentlich gar nichts aufgefallen, was diesen indirekten Vergleich in irgendeiner Form infrage stellen könnte. Es kann sein, dass das hier auch gar nicht der Fall ist; ich wollte es nur noch einmal abklären.

Dritte Frage zu dem Anwendungsgebiet A: Sie haben in allen Studien, meines Erachtens zumindest in den Lumacaftor-Studien, alle Patienten, die jemals an einem VX-Programm teilgenommen haben, ausgeschlossen. In dem Anwendungsgebiet B sagen Sie aber, es gibt gar keinen Carry-Over-Effekt. Wieso sind diese Patienten ausgeschlossen worden? Das hätte man doch eigentlich gar nicht machen müssen, wenn es gar keinen Carry-Over-Effekt gibt? Aber das ist nur eine Nebenfrage.

Die Frage zum Anwendungsgebiet B bezieht sich noch einmal auf die Cross-Over-Studie. Wenn ich es richtig verstanden habe, sind ja alle Patienten aus dieser Cross-Over-Studie in dieses MMRM-Modell eingegangen. Das sind jetzt 248 Patienten, und es ist eine Mischung aus der Auswertung der abhängigen Beobachtungen, also der vorhandenen richtigen Cross-Over-Sequenz, nämlich Tezacaftor und Placebo, und einigen Einzelsequenzen, die man dazugepackt hat, nämlich sozusagen die Placebo-Patienten aus dem Ivacaftor-Arm und die Tezacaftor-Patienten aus dem Ivacaftor-Mono-Arm.

Sie schreiben nun in dem MMRM, dass da aber 322 Patienten ausgewertet worden seien, nämlich zweimal 161. Meiner Ansicht nach können das nur maximal 248 Patienten sein, weil nur 248 Patienten in die Studie eingegangen sind. Es sind wahrscheinlich

322 Beobachtungen; das würde hinkommen. Nur müssen Sie natürlich darauf achten, dass Sie die Auswertung richtig machen und die Abhängigkeitsstruktur richtig beachten; denn ansonsten würden Sie hier einen überpräzisen Schätzer abliefern. Da wollte ich jetzt einfach nur noch einmal sichergehen, dass das auch adäquat gemacht worden ist und dass es sich in dieser Angabe wirklich nicht um 322 unabhängige Beobachtungseinheiten dreht, sondern um die Beobachtung, wobei die Abhängigkeitsstruktur eben leider ignoriert worden ist. Das ist jetzt eine Frage der Methodik, aber da wollte ich einfach noch mal sichergehen, dass das richtig gemacht worden ist und wir nicht mit irgendwelchen überpräzisen Effekten versorgt worden sind. – Das waren meine Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eyding. – Wer möchte beginnen? – Herr Bönisch.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Zunächst zu der Studie 112: Sie ist mittlerweile abgeschlossen. Die Daten sind noch nicht veröffentlicht, werden aber wahrscheinlich im Laufe des Jahres noch veröffentlicht werden. Die Patienten unterscheiden sich durchaus sehr von den Patienten aus den Studien, die jetzt in den indirekten Vergleich eingegangen sind, und zwar dadurch, dass sie eine deutlich höhere Lungenfunktion hatten. Wir haben soeben gehört, wie wichtig gerade dieser Parameter ist, um den Krankheitszustand des Patienten einzuschätzen. Also, deswegen könnte es durchaus dazu führen, dass man die Studie wahrscheinlich nicht mit in den indirekten Vergleich einbezieht, weil wir ja, wie Sie gesagt haben, bei den Studien, die wir jetzt einbezogen haben, doch sehr gut vergleichbare Studienprogramme hatten.

Dann zu den Einschlusskriterien: Da haben Sie recht. Die manifestierte sinopulmonale Erkrankung ist aber auch etwas, was bei den Patienten sowieso vorliegt, und deswegen ist es nicht noch einmal spezifiziert worden. – Dann übergebe ich das Wort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Banik macht weiter.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Vielleicht erst einmal noch ganz kurz zu der Studie 112 und dazu, dass sie inzwischen abgeschlossen ist. Aber der Hauptgrund, weshalb wir sie da auch nicht einbezogen haben, liegt tatsächlich in den anderen Patientencharakteristika. Wenn ich es jetzt richtig im Kopf habe, sind sie sozusagen fast disjunkt. Also, wir haben in der Studie 112 nur 30 Prozent der Patienten mit einer solchen Lungenfunktion, die auch auf das Kollektiv passen würde, das wir im indirekten Vergleich, also in der Lumacaftor/Ivacaftor- und der Tezacaftor/Ivacaftor-Studie haben. Dies kann vielleicht noch einmal illustrieren, wie weit sie danebenliegen und sich deshalb unseres Erachtens für den indirekten Vergleich nicht eignen.

Zu Ihrer Frage zur Auswertung des Cross-Over: Das kann ich voll bejahen. Durch die Freiheitsgrade ist es richtig berücksichtigt worden, und diese Zahl sind tatsächlich nicht Patienten, die eben nicht da gewesen wären – das haben Sie schon ganz richtig beschrieben –, sondern das sind Beobachtungsphasen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das beantwortet, Herr Eyding? – Danke. – Weitere Fragen? – Frau Afraz und dann Frau Mostardt.

Frau Afraz: Ich habe noch eine Nachfrage. Meines Erachtens haben wir auf die Einstiegsfrage noch keine Antwort gehört, ob tatsächlich eine schwere Exazerbation immer

mit einer i.v.-Antibiotikagabe einhergeht bzw. anders herum – so ist die Frage korrekt –, ob eine i.v.-Antibiotikagabe immer mit einer schweren Exazerbation einhergeht. Die Frage, ob Sie uns dazu etwas sagen können, richte ich einmal an den pU oder auch gern an den Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bönisch und dann Herr Tümmler.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Zunächst ist uns auch aufgefallen, dass der G-BA in der Vergangenheit die Einschätzung, dass i.v.-behandelte pulmonale Exazerbationen besonders patientenrelevant seien und besonders schwere Ereignisse darstellten, teilte. Es hat uns überrascht, dass sich das jetzt geändert hat. Es stand in der Nutzenbewertung beispielsweise für Orkambi für Patienten ≥ 12 Jahre:

Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung oder einer i.v.-Gabe von Antibiotika führen, können als patientenrelevant angesehen werden.

Uns war nicht klar, warum sich die Auffassung da geändert hat.

Folgendes ist auch noch dazu zu sagen: Es gibt scheinbar eine sehr starke Korrelation zwischen den Exazerbationen, die zur Hospitalisierung führen, und den i.v.-behandelten Exazerbationen. In der Studie 106 war es tatsächlich so, dass alle Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung führten, auch i.v. behandelt worden sind. Wenn die Schwere der Exazerbationen überhaupt nichts mit der Applikationsart der Antibiotika zu tun hätte, würde man ja erwarten, dass es in der Studie auch Hospitalisierungen gegeben hätte, wobei die Betroffenen nur oral oder inhalativ behandelt worden wären. Das ist nicht der Fall, sodass wir sagen würden, dass alle i.v. behandelten pulmonalen Exazerbationen hier schwere Ereignisse darstellen. Das ist auch komplett konsistent mit der Literatur. Wir haben auch in der Stellungnahme die S3-Leitlinie zu „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ zitiert, worin auch ganz klar steht: I.v. bei kritisch kranken Patienten, und danach, wenn diese Patienten nicht mehr kritisch krank sind, sollte zu einer oralen Therapie übergegangen werden, bzw. bei Patienten, die von Anfang an nicht kritisch krank sind, sollte möglichst oral behandelt werden. Daher glauben wir, dass i.v.-behandelte Exazerbationen schwere Ereignisse darstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Professor Tümmler.

Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH): Die Mukoviszidose-Therapie setzt ja im ganz großen Maßstab Antiinfektiva ein. Da hat sich in den letzten 30 Jahren auch ein gewisser Bewusstseinswandel durchgesetzt. Früher haben wir quasi jeden Patienten, der sich verschlechtert hat, automatisch hospitalisiert und i.v.-Therapien durchgeführt. Heutzutage erwägen wir bei den 6- bis 25-Jährigen durchaus, dass wir eine orale Antibiose mit einer verstärkten Inhalationsbehandlung, beispielsweise hochdosierte Aminoglykoside, unter engmaschiger Kontrolle kombinieren, das heißt wöchentliche Vorstellung in der Ambulanz. Bei Kindern, vor allen Dingen bei Kindern im Vorschulalter, wird häufiger die Indikation gestellt; pulmonale Exazerbation ist quasi eine absolute Indikation zur Hospitalisierung. Bei Patienten, deren FEV₁ nur bei 40 Prozent des Solls liegt, wird die Indikation auch sehr großzügig gestellt.

In Ergänzung zu dem, was Herr Bönisch gesagt hat, orientieren wir uns wieder ein bisschen am Status der FEV₁ am Zeitpunkt stabil und seiner Verschlechterung. Patienten zwischen 50

und 80 Prozent bzw. zwischen 50 und 90 Prozent des Normalen wird man relativ sehen. Wieder ist das kritische Alter zwischen 15 und 23, in dem sich der Peer-Einfluss negativ äußert; da stellen wir die Indikation zur Hospitalisierung ebenfalls großzügiger.

Also für Sie, meine Damen und Herren: Es ist nicht mehr wie vor 30 Jahren so ein Ja/Nein, sondern wir orientieren uns noch stärker an dem Langzeitverlauf und der Langzeit-Compliance des Patienten, daran, ob wir meinen, dass eine pulmonale Exazerbation auch im häuslichen Milieu coupiert werden kann. Das ist übrigens in Nordamerika anders; dort sind sie viel stringenter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Mostardt und Herrn Eyding.

Frau Dr. Mostardt: Ich habe eine kurze Nachfrage an den klinischen Sachverständigen. Sie hatten nochmals Daten zu den Genotypenfrequenzen nachgeliefert, hatten Zahlen in Ihrer Stellungnahme genannt, dann aber nur auf eine Web-Seite verwiesen, was es uns ein wenig schwierig gemacht hat, die Daten nachzuvollziehen. Deswegen meine Frage: Können Sie die Daten nochmals kurz erläutern und sagen, ob das amerikanische Daten sind?

Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH): Ja, meine Damen und Herren, das war ein Kommentar sowohl zu dem von Ihnen beauftragten Institut als auch zu den Daten, die das Unternehmen dargelegt hat. CFTR2 ist eine ganz große Datenbank, die die Mutationsfrequenzen gleichzeitig auch zu den klinischen Eckdaten der Mukoviszidose in Bezug setzt. Zuerst wurden da nur Daten aus Kanada und Nordamerika eingefüttert; heutzutage sind sämtliche Daten des australischen, des europäischen, des kanadischen CF-Registers und des Registers der Cystic Fibrosis Foundation dort eingegangen. So ist es die umfassendste Datenquelle für seltene Mutationen und deren Phänotypen. Wenn wir das vergleichen, so haben wir in Deutschland etwa 5.000 erfasste Patienten, während es dort über 80.000 weltweit erfasste Patienten sind, die damit auch global das Mutationsspektrum dieser eurokaukasisch sich manifestierenden Krankheit manifestieren.

Eine Abschätzung verbessert sich ja mit \sqrt{n} der Probanden, die ich erfassen kann, und es ist natürlich günstiger, 80.000 Vergleichsprobanden statt nur 5.000 zu haben, vor allen Dingen, weil die nationalen Register in Frankreich und Deutschland von diesen seltenen auch wieder nur die relativ häufigen Mutationen von der Populationsfrequenz nennen. Die Mutationen, die es hier im Teil B teilweise gibt, sind extrem selten, und die in CFTR2 genannten Patienten sind tatsächlich fast alle, die wir weltweit davon haben. Also, es ist ein weltweites Register, in das diese Daten eingeflossen sind und das von dem Institut in Baltimore eben für die ganze CF-Community weltweit angeboten wird.

In sie können Sie auch sofort hineinklicken. Wenn Sie sagen, „I accept“, dann müssen Sie die Mutation und den Genotyp eingegeben und bekommen dann alle Probanden und sehen auch, wie viele davon pankreasinsuffizient sind, wie viele pankreassuffizient, Pseudomonas-positiv usw. Also, das sind die aktuellen Daten, die ich einfach Anfang März abgerufen habe, und da ist das Ergebnis, dass die Zahl der Patienten in Deutschland geringer ist, als es abgeschätzt wurde. Es ist kein Bias dabei, dass wir regionale Mutationen haben. Die seltene Mutation A455E gibt es vor allen Dingen bei holländischen Patienten und damit auch im Niederrheinbereich hier in Deutschland, aber sonst relativ selten. Für alle anderen Mutationen unterscheidet sich die Frequenz für den deutschen Sprachraum nicht von dem, was wir da in dem Register sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das okay, Frau Mostardt?

Frau Dr. Mostardt: Genau. – Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann habe ich jetzt Herrn Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich hatte noch eine Frage, die bis jetzt noch gar nicht beantwortet ist, nämlich danach, warum eigentlich aus den Studien jetzt alle Patienten ausgeschlossen worden sind, die jemals mit dem Caftor-Programm behandelt worden sind, obwohl es ja eigentlich gar keinen Carry-Over-Effekt gibt, was ja die Voraussetzung dafür war, dass man in der Cross-Over-Studie auch die Patienten aus der zweiten Sequenz einfach so nehmen kann oder überhaupt die Studie so auswerten kann. Es sieht ja so aus, als ob es irgendetwas machen würde, wenn man sie schon einmal mit irgendeinem Caftor behandelt hat, dass man sie dann noch mal in eine Studie einschließt. Also, warum gibt es da diese Diskrepanz?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Ich kann jetzt einfach den methodischen Aspekt beantworten. In der Studie 108 war ja im Grunde genommen wegen aller drei Behandlungen, auch wegen der Placebo-Behandlung, die Wash-out-Periode vorhanden, nicht nur wegen Ivacaftor. Ich denke, es ist ein allgemeiner Standard, dass man dann die Arme in einem solchen Cross-Over-Design nicht unterschiedlich behandelt und sagt, okay, bei denen brauche ich eine Wash-out-Periode von dieser Länge und bei denen von jener Länge, sondern dass man davon ausgeht, dass es gleich ist. Das war im Studienbericht nicht gut dargestellt, und wir haben es nachgereicht, dass tatsächlich eben dieser Carry-Over-Effekt auszuschließen ist. Der war wirklich fast ideal nicht vorhanden. Das steht also nicht direkt im Zusammenhang mit der Vorbehandlung. Dazu, warum sie ausgeschlossen waren, kann dann vielleicht eher noch jemand von der medizinischen Seite von der Firma etwas sagen. Aber das hat weder Einfluss noch steht es im direkten Zusammenhang mit dieser Design-Entscheidung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bönisch.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Die Situation ist natürlich die, dass wir in den Studien – ich denke auch an die Studien, die von jetzt an gemacht werden – wahrscheinlich diesen strikten Ausschluss gar nicht mehr haben werden, weil wir natürlich dann einfach auch Patienten einschließen können, die dann schon einmal an einem VX-Programm teilgenommen haben und dadurch, wie wir auch gesehen haben, die Ergebnisse ja auch wieder zurückgehen. Wie wir ebenso in dem Cross-Over gesehen haben, ist das wahrscheinlich kein Einschlusskriterium, was so dringend ist, sodass wir darauf dann wahrscheinlich auch verzichten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay? – Danke schön. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Frau Jacobs.

Frau Dr. Jacobs: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu den Subgruppenanalysen: Warum sind Sie in dem Dossier für beide Anwendungsgebiete von den prädefinierten Subgruppenanalysen bezüglich FEV₁ abgewichen, was die Schwellenwerte und die Ausprägung angeht, und warum wurde für das Anwendungsgebiet A

auf die Subgruppenanalyse mit dem Schwellenwert von 70 Prozent FEV₁ komplett verzichtet, obwohl in der Studie 106 dieser Schwellenwert ja auch Randomisierungsmerkmal für die Stratifizierung war, also die stratifizierte Remission?

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

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Der Hintergrund für diese Entscheidung ist tatsächlich der Zweck gewesen, dass der indirekte Vergleich funktionieren sollte. Wir hatten eben die Subgruppenanalysen für die Lumacaftor/Ivacaftor-Studie auch nur so vorliegen und haben es deshalb in Voraussicht sozusagen gleich angepasst und konnten eigentlich guten Gewissens annehmen, dass damit das gesamte Spektrum gut überstrichen ist, wenn es Trends gibt, die aufgrund dieses Cut-off gut sichtbar hätten werden können. Also, insofern ist das Ergebnis offen vorher festgelegt worden, zu sagen: Um den indirekten Vergleich möglich zu machen, passen wir das an die Lumacaftor/Ivacaftor-Studie an. So ist es dann ins Dossier gekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das für Sie okay, Frau Jacobs? – Ja, okay. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer zusammenfassen? – Bitte schön, Herr Zinggeler.

Herr Zinggeler (Vertex): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Danke für das Gespräch heute. Lassen Sie mich kurz zusammenfassen. Wir haben vieles besprochen und gehört. Wir wissen, dass Mukoviszidose oder zystische Fibrose eine lebensbedrohliche seltene Erkrankung ist. In Deutschland liegt das mittlere Sterbealter bei 33 Jahren. Wir haben heute auch ganz deutlich von der Klinik gehört, dass sich sofort nach der Geburt körperliche Schäden und körperliche Funktionen verschlechtern, was folglich zum früheren Tod bei diesen Menschen führt.

Das Therapieziel, so haben wir auch gehört, besteht darin, den Gesundheitszustand, besonders die Lungenfunktion, so gut wie möglich und so lange wie möglich zu erhalten, das heißt, sie stabil zu halten. Mit Symkevi haben wir jetzt die Möglichkeit, auch in einem neuen Anwendungsgebiet die Patienten mit einer kausalen Therapie zu versorgen, also einer Therapie, die bei der Ursache der Erkrankung ansetzt, um sie zu therapieren. Wir sehen auch, dass Symkevi für beide Patientenpopulationen, also beide Anwendungsgebiete, eine bessere Lebensqualität und eine Verbesserung der Lungenfunktion mit einem Sicherheitsprofil auf Placebo-Niveau bringt.

Wir sind also überzeugt, dass der Einsatz von Symkevi dazu beiträgt, den Gesundheitszustand der Patienten deutlich zu verbessern und somit langfristig den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Daher sehen wir für die Patienten bei einer Behandlung mit Symkevi in beiden Anwendungsgebieten einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank dafür, dass Sie uns jetzt über eine Stunde Rede und Antwort gestanden haben; es war eine spannende Diskussion. Damit ist diese Anhörung beendet. Wir werden das, was jetzt hier vorgetragen und auch protokolliert worden ist, natürlich in unsere Betrachtung einbeziehen. Damit endet diese Anhörung. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 16.39 Uhr