



**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**

Vom 15. August 2019

**Inhalt**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>A. Tragende Gründe und Beschluss.....</b>   | <b>3</b>  |
| 1. Rechtsgrundlage .....   | 3         |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung.....   | 3         |
| 3. Bürokratiekosten .....  | 14        |
| 4. Verfahrensablauf .....  | 14        |
| 5. Beschluss.....  | 16        |
| 6. Anhang.....   | 21        |
| 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....   | 21        |
| <b>B. Bewertungsverfahren .....</b>  | <b>25</b> |
| 1. Bewertungsgrundlagen.....   | 25        |
| 2. Bewertungsentscheidung .....  | 25        |
| 2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....  | 25        |
| 2.2 Nutzenbewertung .....  | 25        |
| 2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie.....                 | 25        |
| 2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in<br>Frage kommenden Patientengruppen ..... | 25        |
| 2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....  | 25        |
| 2.2.4 Therapiekosten.....  | 25        |
| <b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ....</b>                           | <b>26</b> |
| 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....   | 27        |
| 2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....   | 31        |
| 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....   | 32        |
| 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende<br>Angaben der Offenlegungserklärung .....       | 32        |
| 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....   | 33        |

|           |   |            |
|-----------|---|------------|
| 5.1       | Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals Limited.....   | 33         |
| 5.2       | Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen<br>Ärzteschaft .....   | 59         |
| 5.3       | Stellungnahme der Charité – Universitätsmedizin Berlin .....  | 70         |
| 5.4       | Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen<br>Industrie e. V. ....   | 80         |
| 5.5       | Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose<br>e.V. und Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im<br>Mukoviszidose e.V. .... | 88         |
| 5.6       | Stellungnahme der Universitätsmedizin Mainz .....   | 102        |
| 5.7       | Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller<br>e.V.....  | 111        |
| 5.8       | Stellungnahme des BIO Deutschland e. V.....   | 118        |
| <b>D.</b> | <b>Anlagen .....</b>  | <b>128</b> |
| 1.        | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....  | 128        |
| 2.        | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....   | 148        |

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

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

Am 15. Januar 2019 hat Orkambi® die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 8. Februar 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) mit dem neuen Anwendungsgebiet „Orkambi® Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind“ eingereicht.

In dem vorliegenden Verfahren wird ausschließlich die Patientengruppe zwischen 2 und 5 Jahren betrachtet. Die Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern ab 6 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, war Fragestellung der Nutzenbewertung von LUM/IVA mit Beschluss vom 2. August 2018. Die Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, war Fragestellung der Nutzenbewertung von LUM/IVA mit Beschluss vom 2. Juni 2016.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2019 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1. Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) gemäß Fachinformation**

Orkambi® Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind.

*Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet vom 15. Januar 2019, d.h. auf Kinder von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind.*

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind.

- Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

---

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

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

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

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zur symptomatischen Therapie der CF sind folgende Arzneimittel zugelassen: Aztreonam (Cayston<sup>®</sup>)<sup>2</sup>, Cefprozid, Colistimethat, Dornase alfa (Pulmozyme<sup>®</sup>)<sup>2</sup>, Mannitol (Bronchitol<sup>®</sup>)<sup>2</sup>, Pankreatin, Tobramycin<sup>2</sup>.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung der CF grundsätzlich ernährungsbezogene Maßnahmen und die Unterstützung der Atemfunktion in Frage.
- zu 3. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Kinder im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 5 Jahren“ liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.  
Für Patienten die homozygot für die *F508del*-Mutation im CFTR-Gen sind, liegen folgende Beschlüsse des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:  
Für die Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor liegt für die Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren“ (Beschluss vom 16. Mai 2019) ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.  
Für LUM/IVA liegt für die Patientengruppe „Kinder im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 11 Jahren“ (Beschluss vom 2. August 2018) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor. Für die Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren“ mit zystischer Fibrose wurde für LUM/IVA (Beschluss vom 2. Juni 2016) ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten mit CF ab 2 Jahren gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Für Patienten mit CF ab 2 Jahren stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur

---

<sup>2</sup> Nicht für Kinder mit CF ab 2 Jahren zugelassen

symptomatischen Therapie zur Verfügung. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Ceftazidin, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion, z. B. durch Physiotherapie. Bei CF erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC). Bei der Benennung von Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren für Patienten ab 2 Jahren mit CF, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, handelt es sich um eine redaktionelle Anpassung gegenüber der bereits in dem Verfahren zu LUM/IVA der 6-11-jährigen Kinder mit CF, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie „bestmögliche symptomatische Therapie (BST)“. Die Behandlung mit BST ist in der klinischen Umsetzung Best-Supportive-Care gleichzusetzen. Nachfolgend wird die Bezeichnung Best-Supportive-Care gewählt.

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

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) wie folgt bewertet:

Für LUM/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern ab 2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, liegt auf Grundlage der Übertragung von Evidenz auf die pädiatrische Population im Alter von 2-5 Jahren ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von LUM/IVA bei Kindern ab 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, extrapoliert der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der LUM/IVA-Behandlung bei Kindern im Alter von 6-11 Jahren (Studie VX14-809-109, nachfolgend 109) sowie bei Patienten  $\geq 12$  Jahre (Studien VX12-809-103 und VX12-809-104, nachfolgend 103 und 104) auf die Zielpopulation der 2-5-jährigen Kinder. Des Weiteren zieht der pharmazeutische Unternehmer für die Extrapolation die Ergebnisse der pädiatrischen Studie VX15-809-115 (nachfolgend 115) heran.

Auf der Grundlage der direkt-vergleichenden Studie 109 erfolgte bereits die Nutzenbewertung zu LUM/IVA bei Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind. Mit Beschluss vom 2. August 2018 wurde für die Patientengruppe ab 6 Jahren für LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care (BSC) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

Auf Grundlage der beiden direkt-vergleichenden Studien 103 und 104 erfolgte die Nutzenbewertung zu LUM/IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind. Mit Beschluss vom 2. Juni 2016 wurde für die Patientengruppe ab 12 Jahren für LUM/IVA gegenüber BSC ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

Bei der Studie 115 der 2-5-jährigen Kinder mit zystischer Fibrose handelt es sich um eine einarmige, offene Studie der Phase III. Alle Patientinnen und Patienten der Studie 115 erhielten LUM/IVA. Die Studie 115 unterteilt sich in zwei Phasen. In Teil A (N=12) der Studie

115 erhielten die Patientinnen und Patienten LUM/IVA über einen Zeitraum von 15 Tagen. In Teil B (N=60) der Studie 115 betrug die Behandlungsdauer mit LUM/IVA 24 Wochen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird nur Teil B der Studie 115 berücksichtigt. Die Dosierung von LUM/IVA erfolgte entsprechend der Fachinformation.

In die Studie 115 wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit bestätigter CF-Diagnose und einer homozygoten *F508del*-Mutation im CFTR-Gen eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings ein Körpergewicht von  $\geq 8$  kg und einen Schweißchloridwert  $\geq 60$  mmol/L aufweisen. Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion 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 115 wurden unerwünschte Ereignisse erhoben. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorie Mortalität und Morbidität erhoben. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 115 nicht erfasst.

Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA)<sup>3</sup> ist zu entnehmen, dass die Studie 115 der 2-5-jährigen Kinder einer Reihe von Einschränkungen unterliegt, u.a. aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarmes und der angesichts der langsamen Krankheitsprogression kurzen Studiendauer. Gleichzeitig wird gesehen, dass es sich bei der zystischen Fibrose mit homozygoter *F508del*-Mutation im CFTR-Gen um eine schwere chronische Erkrankung mit progredienten Verlauf handelt und für die 2-5-jährigen Kinder nur supportive Therapiealternativen existieren. Die Patientinnen und Patienten im Alter von 2-5 Jahren weisen meist nur eine gering ausgeprägte Symptomatik auf, sodass insgesamt für diese Patientenpopulation auch keine bedeutsamen Veränderungen in patientenrelevanten Endpunkten (z.B. pulmonale Exazerbationen) zwischen Baseline und Woche 24 erwartet werden können. Wie in dem Bewertungsbericht der EMA beschrieben ist, stützen die Ergebnisse der Studien der 6-11-jährigen Kinder sowie der Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren diejenigen der Kinderstudie für die Population der 2-5-Jährigen.

LUM/IVA zeigte in den Studien der Kinder ab 2 Jahren sowie ab 6 Jahren eine vergleichbare Wirksamkeit anhand der Ergebnisse für den Endpunkt Lung Clearance Index ( $LCl_{2,5}$ ). Für die Population der 6-11-jährigen Kinder zeigte sich in der Studie 109 zu Woche 24 für den Endpunkt  $LCl_{2,5}$  ein statistisch signifikanter Vorteil von LUM/IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care). Für die Population der 2-5-jährigen Kinder konnte zwar für den  $LCl_{2,5}$  die gleiche Effektrichtung von Baseline zu Woche 24 gezeigt werden, die jedoch keine statistische Signifikanz erreicht hat. Für die Teilpopulation der 2-5-jährigen Kindern mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg konnte im Endpunkt  $LCl_{2,5}$  ein statistisch signifikanter Vorteil zu Woche 24 gegenüber Baseline festgestellt werden (MWD [95%-KI]: -0,76 [-1,45; -0,08];  $p=0,032$ ). Weiterhin ist den Ausführungen der EMA zu entnehmen, dass LUM/IVA bei den 2-5-jährigen Kindern ein mit den Populationen der 6-11-jährigen Kinder und der Patientinnen und Patienten  $\geq 12$  Jahre vergleichbares, akzeptables Nebenwirkungsprofil aufweist.

Zusammengenommen stellt die EMA fest, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung, eine vergleichbare Pathophysiologie sowie auf Basis der Studiendaten für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren sowie ab 12 Jahren und der Studie für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, vergleichbare pharmakokinetische Parameter sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von LUM/IVA vorliegt.

---

<sup>3</sup> Assessment Report; EMA/843650/2018

Diese Feststellungen bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Kinder ab 2 Jahren als auch für Kinder ab 6 Jahren sowie für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren ist identisch (Best-Supportive-Care), womit ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung gegeben ist. Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von LUM/IVA bei Kindern ab 2 Jahren weisen gegenüber den Ergebnissen der Studien für die Population der 6-11-jährigen Kinder und der Patientinnen und Patienten  $\geq 12$  Jahre weitestgehend dieselbe Effektrichtung auf.

In der Studie 115 der 2-5-jährigen Kinder traten unter der Behandlung mit LUM/IVA keine Todesfälle auf.

Für den Endpunkt forciertes Einsekundenvolumen ( $FEV_1$  %) konnte in der Studie 115 kein statistisch signifikanter Unterschied von LUM/IVA gegenüber Baseline festgestellt werden. Für den Endpunkt Lung Clearance Index ( $LCI_{2,5}$ ; absolute Veränderung) zeigte sich auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied von LUM/IVA gegenüber Baseline (MWD [95%-KI]: -0,58 [-1,17; 0,02];  $p=0,056$ ). In einer Teilpopulation der 2-5-jährigen Kinder mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg konnte für LUM/IVA für den Endpunkt  $LCI_{2,5}$  ein statistisch signifikanter Vorteil zu Woche 24 gegenüber Baseline festgestellt werden (MWD [95%-KI]: -0,76 [-1,45; -0,08];  $p=0,032$ ). In der Studie 115 wurde sowohl der BMI als auch der BMI-z-Score als Endpunkt erhoben. 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 und wird im Gegensatz zum BMI als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Entwicklungsstörungen in pädiatrischen Patienten mit zystischer Fibrose erachtet. In der Studie 115 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied von LUM/IVA gegenüber Baseline (MWD [95%-KI]: 0,29 [0,14; 0,45];  $p<0,001$ ), es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit die gezeigte Verbesserung im BMI-z-Score auf das zunehmende Alter und Entwicklung der Patienten zurückzuführen ist.

Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. In der Studie 115 traten 25 pulmonale Exazerbationen pro 29 Patientenjahre unter der Behandlung mit LUM/IVA auf. Aus der Studie ist ersichtlich, dass pulmonale Exazerbationen bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren nicht sehr häufig auftretende Ereignisse darstellen.

In der Studie 115 traten 4 Hospitalisierungen aufgrund CF pro 29 Patientenjahre auf.

Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 115 nicht untersucht.

Unerwünschte Ereignisse traten in der Studie 115 bei 59 Patienten (98,3 %) auf, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erlitten 4 Patienten (6,7 %), schwere unerwünschte Ereignisse ( $\geq$  Grad 3) traten bei 5 Patienten (8,3 %) auf. Insgesamt 3 Patienten (5,0 %) brachen die Behandlung mit LUM/IVA aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellten Daten für die Nutzenbewertung ist keine Aussage bezüglich des Verlaufs der Erkrankung von 2-5-jährigen Kindern unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care möglich.

Der mit Beschluss vom 2. August 2018 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Surrogatendpunkt Lung Clearance Index ( $LCI_{2,5}$ ) der Morbidität bestimmt. Auch für die Studie 115 der Kinder im Alter von 2-5 Jahren

konnte für den Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> die gleiche Effektrichtung von Baseline zu Woche 24 gezeigt werden. Der LCI<sub>2,5</sub> wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCI<sub>2,5</sub> ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCI<sub>2,5</sub> als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Es fehlen Langzeitdaten für den LCI<sub>2,5</sub> und die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, ist eingeschränkt.

Der mit Beschluss vom 2. Juni 2016 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care) im Endpunkt pulmonale Exazerbationen bestimmt. Sowohl in der Studie 115 der 2-5-jährigen Kinder als auch in der Studie 109 der 6-11-jährigen Kinder wurde jeweils festgestellt, dass pulmonale Exazerbationen bei der sehr jungen Patientenpopulation (2-5 Jahre und 6-11 Jahre), die noch relativ wenige Symptome aufweist, keine häufig auftretenden Ereignisse darstellen.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt sowie auf Basis der Studiendaten der Studie für 2-5-jährige Kinder, die gegenüber den Ergebnissen der Studie der 6-11-jährigen Kinder sowie der Studien der Patientinnen und Patienten  $\geq 12$  Jahre weitestgehend gleichgerichtete Effekte aufweist und angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapien für die drei Populationen, wird von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens des Endpunktes „LCI<sub>2,5</sub>“ von der Population der 6-11-jährigen Kinder auf die Population der 2-5-jährigen Kinder ausgegangen, der aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten in seinem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.

Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.

### Gesamtbewertung/Fazit

Auf der Grundlage der Übertragung von Evidenz der Studien für Kinder im Alter von 6-11 Jahren sowie der Patienten ab 12 Jahren auf die Population der 2-5-jährigen Kinder stellt der G-BA einen Zusatznutzen von LUM/IVA für Kinder ab 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, fest. Auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein.

Unter Berücksichtigung der nicht verfügbaren Therapiealternativen bei 2-5-jährigen Kindern, des Schweregrads der Erkrankung, des progredienten Krankheitsverlaufs und des therapeutischen Ziels der Behandlung liegt trotz der vorliegenden deutlichen Limitationen der verfügbaren Evidenz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt „LCI<sub>2,5</sub>“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.

### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von LUM/IVA findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen.

Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Stellungnahmeverfahren angegeben, dass derzeit die Rekrutierung für die randomisierte, kontrollierte Studie VX15-809-121 (LUM/IVA vs. Placebo) für 2-5-jährige Kinder mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR* Gen sind, läuft. Die finalen Ergebnisse der Studie werden im Mai 2021 erwartet.

Diese finalen Ergebnisse der Studie VX15-809-121 sind auch für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V relevant. Um diese relevanten Daten zu der Behandlung mit LUM/IVA zu patientenrelevanten Endpunkten bewerten zu können, wird eine Befristung der Geltungsdauer dieses Beschlusses bis zum 1. Oktober 2021 als hinreichend erachtet.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von LUM/IVA erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von LUM/IVA einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von LUM/IVA aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes von Lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA). LUM/IVA ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind.

Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellten Daten für die Nutzenbewertung ist keine Aussage bezüglich des Verlaufs der Erkrankung von 2-5-jährigen Kindern unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care möglich.

Der mit Beschluss vom 2. August 2018 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Surrogatendpunkt Lung Clearance Index ( $LCI_{2,5}$ ) der Morbidität bestimmt. Auch für die Studie 115 der Kinder im Alter von 2-5 Jahren konnte für den Endpunkt  $LCI_{2,5}$  die gleiche Effektrichtung von Baseline zu Woche 24 gezeigt werden. Der  $LCI_{2,5}$  wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der  $LCI_{2,5}$  ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt  $LCI_{2,5}$  zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der  $LCI_{2,5}$  als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Es fehlen Langzeitdaten für den  $LCI_{2,5}$  und die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, ist eingeschränkt.

Der mit Beschluss vom 2. Juni 2016 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im

Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care) im Endpunkt pulmonale Exazerbationen bestimmt. Sowohl in der Studie 115 der 2-5-jährigen Kinder als auch in der Studie 109 der 6-11-jährigen Kinder wurde jeweils festgestellt, dass pulmonale Exazerbationen bei der sehr jungen Patientenpopulation (2-5 Jahre und 6-11 Jahre), die noch relativ wenige Symptome aufweist, keine häufig auftretenden Ereignisse darstellen.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt sowie auf Basis der Studiendaten der Studie für 2-5-jährige Kinder, die gegenüber den Ergebnissen der Studie der 6-11-jährigen Kinder sowie der Studien der Patientinnen und Patienten  $\geq 12$  Jahre weitestgehend gleichgerichtete Effekte aufweist und angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapien für die drei Populationen, wird von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens des Endpunktes „LCI<sub>2,5</sub>“ von der Population der 6-11-jährigen Kinder auf die Population der 2-5-jährigen Kinder ausgegangen, der aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten in seinem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.

Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.

Auf der Grundlage der Übertragung von Evidenz der Studien für Kinder im Alter von 6-11 Jahren sowie der Patienten ab 12 Jahren auf die Population der 2-5-jährigen Kinder stellt der G-BA einen Zusatznutzen von LUM/IVA für Kinder ab 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, fest. Auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein.

Unter Berücksichtigung der nicht verfügbaren Therapiealternativen bei 2-5-jährigen Kindern, des Schweregrads der Erkrankung, des progredienten Krankheitsverlaufs und des therapeutischen Ziels der Behandlung liegt trotz der vorliegenden deutlichen Limitationen der verfügbaren Evidenz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt „LCI<sub>2,5</sub>“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.

## **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 (16. Mai 2019) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet „zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 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 ausgegangen<sup>4</sup>.

Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6106 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).

---

<sup>4</sup> <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

1. Der Anteil an Patienten mit bestätigter homozygoter *F508del*-Mutation im CFTR-Gen liegt bei 46,75 %<sup>5</sup> (3740 Patienten).
2. Der Anteil der Patienten zwischen 2 und 5 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 8,5 %<sup>4</sup> (318 Patienten).
3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,24 % ergeben sich 277 Patienten in der Zielpopulation.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Orkambi® (Wirkstoffkombination: Lumacaftor/Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Juni 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/orkambi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor soll 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. Juli 2019).

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

### Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie       | Behandlungsmodus                     | Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patient/ Jahr |
|--------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel    |                                      |                                   |                                     |                               |
| Lumacaftor/Ivacaftor           | kontinuierlich, alle 12 Stunden      | 365                               | 1                                   | 365                           |
| Best-Supportive-Care           | Patientenindividuell unterschiedlich |                                   |                                     |                               |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie |                                      |                                   |                                     |                               |
| Best-Supportive-Care           | Patientenindividuell unterschiedlich |                                   |                                     |                               |

<sup>5</sup> Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2017  
[https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband\\_2017.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2017.pdf).

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie              | Dosierung/ Anwendung                 | Dosis/ Patient/ Behandlungstag | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---|--------------------------------|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>    |                                      |                                |   |                                |  |
| Lumacaftor/ Ivacaftor                 | 100 mg/ 125 mg                       | 200 mg/ 250 mg                 | 2 x 100 mg/ 125 mg                        | 365                            | 730 x 100 mg/125 mg                          |
|                                       | oder                                 |                                |   |                                |  |
|                                       | 150 mg/ 188 mg                       | 300 mg / 376 mg                | 2 x 150 mg/ 188 mg                        | 365                            | 730 x 150 mg/188 mg                          |
| Best-Supportive-Care                  | Patientenindividuell unterschiedlich |                                |   |                                |  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b> |                                      |                                |   |                                |  |
| Best-Supportive-Care                  | Patientenindividuell unterschiedlich |                                |   |                                |  |

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

| Bezeichnung der Therapie              | Packungsgröße                        | Kosten (Apothekena bgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>    |                                      |                                |                    |                     |   |
| Lumacaftor /Ivacaftor 100 mg/125 mg   | 56 Granulat im Beutel                | 12.423,71 €                    | 1,77 €             | 708,94 €            | 11.713,00 €   |
| 150 mg/188 mg                         |                                      |                                |                    |                     |   |
| Best-Supportive-Care                  | Patientenindividuell unterschiedlich |                                |                    |                     |   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b> |                                      |                                |                    |                     |   |
| Best-Supportive-Care                  | Patientenindividuell unterschiedlich |                                |                    |                     |   |

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation

regelmäßig 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. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

### **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**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 8. Februar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Februar 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Mai 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Juni 2019 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. August 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. August 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung                        | Datum  | Beratungsgegenstand  |
|--------------------------------|--|--|
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 29. Januar 2019                                | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs-<br>therapie  |
| AG § 35a                       | 19. Juni 2019                                  | Information über eingegangene Stellungnahmen,<br>Vorbereitung der mündlichen Anhörung          |
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 24. Juni 2019                                  | Durchführung der mündlichen Anhörung   |
| AG § 35a                       | 2. Juli 2019<br>16. Juli 2019<br>30. Juli 2019 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG<br>und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss<br>Arzneimittel | 6. August 2019                                 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage  |
| Plenum                         | 15. August 2019                                | Beschlussfassung über die Änderung der<br>Anlage XII AM-RL                                     |

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Beschluss



**des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die  
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V  
Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet:  
zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre)**

Vom 15. August 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. August 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 23. Juli 2019 (BAnz AT 28.08.2019 B1), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor gemäß dem Beschluss vom 2. August 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

## Lumacaftor/Ivacaftor

Beschluss vom: 15. August 2019  
In Kraft getreten am: 15. August 2019  
BAnz AT 9. September 2019 B2

### Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. Januar 2019):

Orkambi® Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind.

*Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet vom 15. Januar 2019, d.h. auf Kinder von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.*

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>6</sup>**

Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind.

Studie VX15-809-115: Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA)

| Endpunkt-kategorie              | LUM/IVA |
|---------------------------------|---------|
| <b>Mortalität</b>               |         |
| Es traten keine Todesfälle auf. |         |

<sup>6</sup> Daten aus dem Dossier sofern nicht anders indiziert.

| Endpunkt-<br>kategorie<br>Endpunkt                  | LUM/IVA  |              |  |              |   |
|---|----------|--------------|--|--------------|---|
|   | Baseline |              | absolute<br>Veränderung zu<br>Woche 24 |              | Mittlere<br>Änderung<br>Baseline zu<br>Woche 24 |
|   | N        | MW (SD)      | N                                      | MW (SD)      | MWD (SD)<br>[95 %-KI]<br>p-Wert                 |
| <b>Morbidität</b>                                   |          |              |  |              |   |
| absolute Veränderung FEV <sub>1</sub> [%]           | 17       | 83,1 (10,8)  | 12                                     | 86,1 (10,1)  | 0,5 (11,6)<br>[-20,2; 18,5]<br>p=0,883          |
| absolute Veränderung LCl <sub>2,5</sub>             | 24       | 9,01 (1,94)  | 21                                     | 8,31 (1,52)  | -0,58 (1,16)<br>[-1,17; 0,02]<br>p=0,056        |
| absolute Veränderung im BMI<br>[kg/m <sup>2</sup> ] | 60       | 15,98 (1,03) | 57                                     | 16,26 (0,98) | 0,27 (0,75)<br>[0,07; 0,47]<br>p=0,009          |
| absolute Veränderung im BMI z-<br>Score < 20 Jahre  | 60       | 0,17 (0,80)  | 57                                     | 0,45 (0,76)  | 0,29 (0,57)<br>[0,14; 0,45]<br>p<0,001          |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt  | LUM/IVA |                               |
|--------------------------------|---------|-------------------------------|
|                                | N       | Ereignisse nE/ Patientenjahre |
| <b>Morbidität</b>              |         |                               |
| Pulmonale Exazerbationen       | 60      | 25/ 29                        |
| Hospitalisierungen aufgrund CF | 60      | 4/ 29                         |

| Endpunkt-<br>kategorie                    | LUM/IVA |
|---|---------|
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> |         |
| nicht erhoben                             |         |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt  | LUM/IVA |                                     |
|--|---------|-------------------------------------|
|  | N       | Anzahl Patienten mit Ereignis n (%) |
| <b>Nebenwirkungen</b>  |         |                                     |
| UE gesamt  | 60      | 59 (98,3)                           |
| SUE  | 60      | 4 (6,7)                             |
| Schwere UE (≥ Grad 3)  | 60      | 5 (8,3)                             |
| Therapieabbrüche aufgrund von UE   | 60      | 3 (5,0)                             |
| Verwendete Abkürzungen:<br>BMI: Body Mass Index; CF: Zystische Fibrose; FEV <sub>1</sub> %; Prozentwert des vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumens; KI: Konfidenzintervall; LCI: Lung Clearance Index; LUM/IVA: Lumacaftor/Ivacaftor; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; nE: Anzahl von Ereignissen; PE: pulmonale Exazerbationen; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; vs.: versus |         |                                     |

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

Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

ca. 280 Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Orkambi® (Wirkstoffkombination: Lumacaftor/Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Juni 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/orkambi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_de.pdf)

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

#### 4. Therapiekosten

##### **Jahrestherapiekosten:**

Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

| Bezeichnung der Therapie        | Jahrestherapiekosten/Patient         |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:    |                                      |
| Lumacaftor/Ivacaftor            | 152.687,32 €                         |
| Best-Supportive-Care            | Patientenindividuell unterschiedlich |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: |                                      |
| Best-Supportive-Care            | Patientenindividuell unterschiedlich |

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### **II. Inkrafttreten**

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. August 2019 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2021 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. August 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)  
Lumacaftor/Ivacaftor  
(neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten von 2 bis 5 Jahre)**

**Vom 15. August 2019**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. August 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 23. Juli 2019 (BAnz AT 28.08.2019 B1), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor gemäß dem Beschluss vom 2. August 2018 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Lumacaftor/Ivacaftor**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. Januar 2019):

Orkambi® Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind.

*Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet vom 15. Januar 2019, d. h. auf Kinder von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.*

**1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind.

Studie VX15-809-115: Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA)

| Endpunktkategorie | LUM/IVA |
|-------------------|---------|
| Mortalität        |         |

Es traten keine Todesfälle auf.

<sup>1</sup> Daten aus dem Dossier sofern nicht anders indiziert.



| Endpunktkategorie<br>Endpunkt                       | LUM/IVA  |              |                                     |              |  |
|---|----------|--------------|-------------------------------------|--------------|--|
|   | Baseline |              | absolute Veränderung<br>zu Woche 24 |              | Mittlere Änderung Baseline<br>zu Woche 24  |
|   | N        | MW (SD)      | N                                   | MW (SD)      | MWD (SD)<br>[95 %-KI]<br>p-Wert            |
| <b>Morbidität</b>                                   |          |              |                                     |              |  |
| absolute Veränderung FEV <sub>1</sub> [%]           | 17       | 83,1 (10,8)  | 12                                  | 86,1 (10,1)  | 0,5 (11,6)<br>[-20,2; 18,5]<br>p = 0,883   |
| absolute Veränderung LCI <sub>2,5</sub>             | 24       | 9,01 (1,94)  | 21                                  | 8,31 (1,52)  | -0,58 (1,16)<br>[-1,17; 0,02]<br>p = 0,056 |
| absolute Veränderung im BMI<br>[kg/m <sup>2</sup> ] | 60       | 15,98 (1,03) | 57                                  | 16,26 (0,98) | 0,27 (0,75)<br>[0,07; 0,47]<br>p = 0,009   |
| absolute Veränderung im BMI<br>z-Score < 20 Jahre   | 60       | 0,17 (0,80)  | 57                                  | 0,45 (0,76)  | 0,29 (0,57)<br>[0,14; 0,45]<br>p < 0,001   |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt  | LUM/IVA |                               |
|--------------------------------|---------|-------------------------------|
|                                | N       | Ereignisse nE/Patienten/jahre |
| <b>Morbidität</b>              |         |                               |
| Pulmonale Exazerbationen       | 60      | 25/29                         |
| Hospitalisierungen aufgrund CF | 60      | 4/29                          |

| Endpunktkategorie                  | LUM/IVA       |
|------------------------------------|---------------|
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | nicht erhoben |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt       | LUM/IVA |                                     |
|-------------------------------------|---------|-------------------------------------|
|                                     | N       | Anzahl Patienten mit Ereignis n (%) |
| <b>Nebenwirkungen</b>               |         |                                     |
| UE gesamt                           | 60      | 59 (98,3)                           |
| SUE                                 | 60      | 4 (6,7)                             |
| Schwere UE (≥ Grad 3)               | 60      | 5 (8,3)                             |
| Therapieabbrüche aufgrund<br>von UE | 60      | 3 (5,0)                             |

Verwendete Abkürzungen:

BMI: Body Mass Index; CF: Zystische Fibrose; FEV<sub>1</sub> %: Prozentwert des vorhergesagten forcierten Einsekundenvolumens; KI: Konfidenzintervall; LCI: Lung Clearance Index; LUM/IVA: Lumacaftor/Ivacaftor; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; nE: Anzahl von Ereignissen; PE: pulmonale Exazerbationen; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

- Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind.  
ca. 280 Patienten
- Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung  
Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Orkambi® (Wirkstoffkombination: Lumacaftor/Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Juni 2019):  
[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/orkambi-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_de.pdf)  
Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor soll nur durch in der Therapie von Patienten mit zystischer Fibrose erfahrene Ärzte erfolgen.
- Therapiekosten  
Jahrestherapiekosten:  
Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind.



| Bezeichnung der Therapie        | Jahrestherapiekosten/Patient         |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:    |                                      |
| Lumacaftor/Ivacaftor            | 152 687,32 €                         |
| Best-Supportive-Care            | Patientenindividuell unterschiedlich |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: |                                      |
| Best-Supportive-Care            | Patientenindividuell unterschiedlich |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

#### Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. August 2019 in Kraft.
  2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2021 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 8. Februar 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Mai 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

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

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

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

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

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

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre)

### Steckbrief

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

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

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

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-432)

### Modul 1

(PDF 449,8 kB)

### Modul 2

(PDF 507,8 kB)

### Modul 3

(PDF 1,3 MB)

### Modul 4

(PDF 2,5 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 8,9 MB)

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)

Orkambi-Tabletten sind angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/444/>

15.05.2019 - Seite 1 von 4

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patiente

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL)), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

Stand der Information: Januar 2019

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2019 veröffentlicht:

#### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 311,3 kB)

### Stellungnahmeverfahren

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2019
  - Mündliche Anhörung: 24.06.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 17.06.2019 **per E-Mail** an.

#### Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(Word 155,5 kB)

#### Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lumacaftor/Ivacaftor - 2019-02-15-D-432*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 24.06.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 17.06.2019 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 August 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.12.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 24.06.2019 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation   | Eingangsdatum |
|--|---------------|
| Vertex Pharmaceuticals Limited   | 03.06.2019    |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  | 05.06.2019    |
| Prof. Dr. med. Marcus A. Mall, Charité – Universitätsmedizin Berlin  | 31.05.2019    |
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)   | 03.06.2019    |
| Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V. und Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V. | 05.06.2019    |
| Dr.med. Krystyna Poplawska, Universitätsmedizin Mainz  | 05.06.2019    |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.  | 05.06.2019    |
| BIO Deutschland e.V.   | 05.06.2019    |

### 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 Limited  |         |         |         |         |         |         |
| Patchev, Hr. Dr.  | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Schmeding , Fr.   | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Banik, Hr. Dr. Dr.  | Ja      | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    | Ja      |
| Zinggeler, Hr.  | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Universitätsmedizin Berlin, Charité   |         |         |         |         |         |         |
| Mall, Hr. Prof. Dr.   | Nein    | Ja      | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    |
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)  |         |         |         |         |         |         |
| Wilken, Hr. Dr.   | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V. und Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V.          |         |         |         |         |         |         |
| Dittrich, Fr. PD. Dr.   | Nein    | Nein    | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.   |         |         |         |         |         |         |
| Rasch, Hr. Dr.  | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| BIO Deutschland e.V.  |         |         |         |         |         |         |
| Tyler-Weißhaupt, Fr. Dr.  | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      |
| Kahnert, Hr.  | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Charité – Universitätsmedizin Berlin, Sektion Cystische Fibrose (Mukoviszidose)   Sektion Pädiatrische Pneumologie / Allergologie |         |         |         |         |         |         |
| Mehl-Schmedes, Fr. Dr.  | Nein    | Nein    | Nein    | Ja      | Ja      | Nein    |

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

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

### **5.1 Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals Limited**

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 03.06.2019  |
| Stellungnahme zu  | Lumacaftor/Ivacaftor - Kinder zwischen 2 und 5 Jahren |
| Stellungnahme von | Vertex Pharmaceuticals (Irland) Limited               |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)               |
|--|---|
| <p><b>Allgemeine Argumentation, weshalb die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor auf die hier relevante Population von Kleinkindern von 2 bis 5 Jahren als plausibel angesehen wird:</b></p> <p>Allgemein werden bestimmte Voraussetzungen als grundlegend angesehen, unter welchen Bedingungen die Übertragbarkeit von Evidenz von einer Patientenpopulation auf eine andere plausibel ist. Sind diese erfüllt, wird die Übertragbarkeit von der European Medicines Agency (EMA) vorgenommen. Im Folgenden sollen diese Kriterien – und wie diese im Kontext der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor bei Kleinkindern von 2 bis 5 Jahren ausgeprägt sind – kurz zusammengefasst werden. Im Modul 4 des Nutzendossiers wurden diese bereits in die Begründung des Zusatznutzens einbezogen (1).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die zystische Fibrose (cystic fibrosis, CF) ist eine genetische Erkrankung, die durch einen Defekt im CFTR-Gen (CFTR = Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) verursacht wird. Dies führt dazu, dass das CFTR-Protein den Chlorid-Transport nicht normal regulieren kann, was das typische multifaktorielle Krankheitsbild der CF begründet, von dem mehrere Organsysteme betroffen sind (2). Dieser Defekt ist von Geburt an vorhanden und überdauert die gesamte Lebenszeit.</li><li>• Es liegt unwidersprochene Evidenz vor, dass die CFTR-Dysfunktion bereits <i>in utero</i> beginnt und sich über die Kindheit fortsetzt. CFTR ist vor der Geburt in zahlreichen Organen exprimiert, von denen bekannt ist, dass sie stark durch CF geschädigt sind, wie der Lunge, dem Pankreas, der Leber, dem Darm und den Samenleitern (3-5).</li></ul> | <p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Das Vorhandensein der CFTR-vermittelten Schädigungen vor der Geburt und in der frühen Kindheit ist ausführlich in der wissenschaftlichen Literatur dokumentiert. Über 99 Studien berichten von strukturellen Veränderungen und Fehlfunktionen im Verdauungs- und Atmungssystem vor der Geburt und in den ersten fünf Lebensjahren (6). Kleinkinder und Kinder mit CF zeigen Manifestationen der CFTR-Fehlfunktion, die zu Ernährungsdefiziten, Pankreasinsuffizienz, strukturellen und funktionellen Lungenschäden und angeborenem Fehlen der Samenleiter führen (3, 6).</li><li>• Der Verlust der Lungenfunktion, der im Kindesalter beginnt und zu irreversiblen strukturellen Schädigungen führt, ist der Hauptgrund für die Morbidität und Mortalität von CF-Patienten. CF-Patienten zeigen bereits im ersten Lebensmonat Anzeichen der Lungenerkrankung (7-9).<ul style="list-style-type: none"><li>○ Studien bei Kindern, die als klinisch gesund eingeschätzt worden waren, jedoch mittels eines Neugeborenen Screenings mit CF diagnostiziert wurden, haben mit Hilfe hochauflösender Computertomographie strukturelle Lungenschädigungen einschließlich Bronchiektasen bereits in den ersten drei Lebensmonaten nachgewiesen (10-14).</li><li>○ In einer Kohorte von 78 bestmöglich symptomatisch (d.h. mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)) behandelter CF-Patienten wurde festgestellt, dass im Alter von drei Jahren bereits 10 % der Patienten mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infiziert waren, 84 % hatten Anzeichen auf Bronchiektasen (13). Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen von Studien zu inflammatorischen Markern, die gezeigt haben, dass die Atemwegsentszündung im Kindesalter beginnt (8, 15,</li></ul></li></ul> |   |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>16).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Das Fortschreiten einer exokrinen Pankreaserkrankung und ein schlechter Ernährungszustand sind signifikante klinische Manifestationen der CF bei Kleinkindern (2, 4, 5). Unterernährung ist assoziiert mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion und ist damit ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität in dieser Patientenpopulation (3). Die mangelhafte Aufnahme von Fetten aus der Nahrung war bei 79 % der Kinder mit CF bereits im Alter von sechs Monaten vorhanden und bei 92 % der Einjährigen (6).</li><li>• Vor dem Hintergrund dieser sich frühzeitig manifestierenden Schädigungen mehrerer Organsysteme bei CF sind die nützlichen Effekte der frühen Diagnose und Behandlung überzeugend belegt worden. Dies erkennt auch der G-BA in seiner Kinderrichtlinie zur Früherkennung der CF explizit an und trägt mit der Einführung des erweiterten Neugeborenen Screenings im Jahre 2016 zur patientenorientierten Umsetzung dieser Erkenntnisse bei (17).</li><li>• Wie ausgeführt, sind die Krankheitsursache und die Mechanismen der multiplen Organschädigungen über die Lebenszeit der CF-Patienten identisch. Der natürliche Verlauf bei einer rein symptomatischen Behandlung (d.h. bei Behandlung mit der gegenwärtigen zVT) ist sehr gut dokumentiert und bekannt.</li><li>• Lumacaftor/Ivacaftor, die erste zugelassene kausale Therapie im Anwendungsgebiet, hat bereits bei Patienten ab dem sechsten Lebensjahr einen Zusatznutzen gegenüber der zVT (ebenfalls beste symptomatische Behandlung) gezeigt und vom G-BA bestätigt bekommen. Die in Zukunft nachweisbaren positiven Langzeiteffekte eines früheren Behandlungsbeginns mit Lumacaftor/Ivacaftor werden noch größer sein, als die bisher bereits belegten Effekte.</li></ul> |   |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>In PK-Studien und -Modellierungen konnte gezeigt werden, dass mit den gewählten körperrgewichtabhängigen Dosierungen für Kleinkinder zwischen 2 und 5 Jahren (d.h. im hier zu bewertenden Anwendungsgebiet) Wirkspiegel erreicht werden, die sowohl mit denen bei Kindern als auch bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar sind.</li> </ul> <p>Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) kommt zur Einschätzung eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Lumacaftor/Ivacaftor bei Kinder von 2 bis 5 Jahren. In seinem Assessment Report zieht der Ausschuss das Fazit, dass die in der Zulassungsstudie (VX15-809-115) gezeigten positiven Ergebnisse eine ausreichende Sicherheit bieten, die Daten zur Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor bei älteren Kindern und Erwachsenen auf die Patientenpopulation von 2 bis 5 Jährigen extrapolieren zu können (18).</p> |   |
| <p><b>Diskussion der Gegenargumente des IQWiG zur Übertragbarkeit des bereits attestierten Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor auf die hier relevante Population von Kleinkindern von 2 bis 5 Jahren:</b></p> <p>Das IQWiG schätzt in seiner Nutzenbewertung den Ansatz, die Studienergebnissen bei älteren Patienten mit der gleichen Erkrankung und identischer Mutation auf die hier zu bewertende Population der Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren zu übertragen, als nachvollziehbar ein, da vergleichende Daten in dieser Population der Kleinkinder fehlen. Die vorgelegten nicht-vergleichenden Daten und die vorgebrachten Argumente werden jedoch als dafür ungeeignet bewertet, weshalb sich ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ableiten lasse. Es werden die</p>  | <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes von Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA). LUM/IVA ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind.</p> <p>Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellten Daten für die Nutzenbewertung ist keine Aussage bezüglich des Verlaufs der Erkrankung von 2-5-jährigen Kindern unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care möglich.</p> |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>folgenden drei Gründe dafür herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fragliche Übertragbarkeit von Patienten ab dem 12. Lebensjahr wegen der bekannten Progredienz der Erkrankung</li> <li>• Fehlen eines dramatischen Effektes im Ergebnis der einarmigen Studien</li> <li>• Der vom G-BA bei Patienten von 6 bis 11 Jahren attestierte Zusatznutzen beruhe nicht auf patientenrelevanten Endpunkten und darüber hinaus sei der vom G-BA herangezogene Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> in der vorgelegten einarmigen Studie nicht verwertbar.</li> </ul> <p>Diese Argumente werden in der Nutzenbewertung des IQWiG genauer ausgeführt, wobei als zusätzliches Gegenargument hinsichtlich der Übertragbarkeit das Fehlen von Studien zu Patienten in der Patientenpopulation der Kleinkinder bei Behandlung mit der zVT vorgebracht wird (S.7).</p> <p>Letzteres Argument überrascht im Hinblick auf das IQWiG-Methodenpapier, da nicht klar wird, wie bei dem tatsächlichen Fehlen (randomisierter oder nicht-randomisierter) direkt vergleichender Evidenz des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zVT die Evidenzbewertung nach der Methodik des IQWiG durchgeführt worden wäre, selbst wenn zusätzlich mindestens eine nicht-vergleichende Studie unter der zVT verfügbar wäre. Selbst wenn eine solche einarmige Studie (oder mehrere) vorgelegen hätte, hätte sich die Nutzenbewertung damit auf einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich nicht-vergleichender Studien stützen müssen, den das IQWiG in seinen allgemeinen Methoden generell als nicht für die Nutzenbewertung geeignet einstuft (19). Vor diesem Hintergrund wurde im Nutzendossier auch nicht nach dem Vorhandensein solcher Studien mit der zVT recherchiert.</p> <p>Abgesehen von diesem methodischen Kontext waren zum Zeitpunkt der</p> | <p>Der mit Beschluss vom 2. August 2018 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Surrogatendpunkt Lung Clearance Index (LCI<sub>2,5</sub>) der Morbidität bestimmt. Auch für die Studie 115 der Kinder im Alter von 2-5 Jahren konnte für den Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> die gleiche Effektrichtung von Baseline zu Woche 24 gezeigt werden. Der LCI<sub>2,5</sub> wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCI<sub>2,5</sub> ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCI<sub>2,5</sub> als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Es fehlen Langzeitdaten für den LCI<sub>2,5</sub> und die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, ist eingeschränkt.</p> <p>Der mit Beschluss vom 2. Juni 2016 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von</p> |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>Dossiererstellung solche Studien nicht bekannt. Das Fehlen solcher wurde nach dem Vorliegen der Nutzenbewertung mittels einer unsystematischen orientierenden Literatursuche bestätigt.</p> <p>Im Folgenden wird auf die o.g. drei Gegenargumente zur Übertragbarkeit des IQWiG im Detail eingegangen.</p> <p><u>Übertragbarkeit – von welcher Altersgruppe?</u></p> <p>Das Argument, dass die Übertragbarkeit prinzipiell besser gestützt wird, desto geringer die Altersdifferenz zwischen den betrachteten Populationen ist, ist nachvollziehbar. Folglich hat Vertex in seinem Nutzendossier zunächst das Patientenkollektiv der 6- bis 11-Jährigen, welches bezüglich des Alters unmittelbar (d.h. ohne „Alters-Lücke“) an das hier zu bewertende Kollektiv der 2- bis 5-Jährigen anschließt, vergleichend betrachtet. Im Alter nach oben unmittelbar erweitert wird das Kollektiv der 6- bis 11-Jährigen durch die Patienten ab 12 Jahren. Dieses breite Alterskontinuum stellt daher bei gemeinsamer Betrachtung - gerade wegen der bekannten und allgemein anerkannten Progredienz der Erkrankung bei Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie - eine umso belastbarere Basis für das Übertragbarkeitsargument dar.</p> <p>Der G-BA hat bei seiner Nutzenbewertung der Patienten im Indikationsgebiet mit einem Alter von 6 bis 11 Jahren ebenfalls auf das bereits bewertete Kollektiv mit dem nächst höheren Alter Bezug genommen, d.h. Patienten ab 12 Jahren (20). Insofern erscheint eine inkrementelle Betrachtung der Altersbereiche ab zwei Jahren bis zu Erwachsenen plausibel und angesichts des bekannten progredienten Verlaufs unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie hier zielführend.</p> | <p>LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care) im Endpunkt pulmonale Exazerbationen bestimmt. Sowohl in der Studie 115 der 2-5-jährigen Kinder als auch in der Studie 109 der 6-11-jährigen Kinder wurde jeweils festgestellt, dass pulmonale Exazerbationen bei der sehr jungen Patientenpopulation (2-5 Jahre und 6-11 Jahre), die noch relativ wenige Symptome aufweist, keine häufig auftretenden Ereignisse darstellen.</p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt sowie auf Basis der Studiendaten der Studie für 2-5-jährige Kinder, die gegenüber den Ergebnissen der Studie der 6-11-jährigen Kinder sowie der Studien der Patientinnen und Patienten <math>\geq 12</math> Jahre weitestgehend gleichgerichtete Effekte aufweist und angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapien für die drei Populationen, wird von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens des Endpunktes „LCl<sub>2,5</sub>“ von der Population der 6-11-jährigen Kinder auf die Population der 2-5-jährigen Kinder ausgegangen, der aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten in seinem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.</p> <p>Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.</p> <p>Auf der Grundlage der Übertragung von Evidenz der Studien für Kinder im Alter von 6-11 Jahren sowie der Patienten ab 12 Jahren auf die Population der 2-5-jährigen Kinder stellt der G-BA einen Zusatznutzen von LUM/IVA für Kinder ab 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen</p> |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |  |   |  |   |  |   |               |     |     |      |   |
|--|---|--|---|--|---|--|---|---------------|-----|-----|------|---|
| <p><u>Natürlicher Verlauf der Erkrankung bei Behandlung mit zVT</u></p> <p>Aus dem Vergleich einiger wesentlicher Baseline-Charakteristika der für die jeweiligen altersspezifischen Nutzenbewertungen herangezogenen randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ergibt sich eine vergleichende Anschauung, wie sich diese drei Patientenkollektive mit ihren Charakteristika im Alter von zwei Jahren an aufwärts bei Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie klinisch präsentieren. Dieser Überblick kann als eine Illustration des natürlichen Erkrankungsverlaufs der Patienten im Indikationsgebiet dienen und damit das Fehlen einer separaten Verlaufsstudie unter der zVT bei 2 bis 5-Jährigen argumentativ ersetzen. Es besteht lediglich die methodische Schwierigkeit, Lungenfunktionsparameter und den Ernährungszustand bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen/Erwachsenen vergleichend bestimmen zu können. Dies ist aufgrund der Messverfahren im Zusammenhang mit den Charakteristika der Lungenschädigung (LCl<sub>2,5</sub> sensitiver als FEV<sub>1</sub> bei Kindern) bzw. der Körperstatur (BMI z-Score wird ab einem Alter von ca. 18 Jahren nicht mehr als sinnvolles Maß angesehen) nicht zu ändern.</p> <p>In der folgenden Tabelle 1 ist dieser Überblick dargestellt.</p> <p><b>Tabelle 1: Altersspezifische Baseline-Charakteristika der Patientenpopulationen</b></p> <table border="1" data-bbox="150 1106 1151 1369"> <thead> <tr> <th data-bbox="150 1106 398 1321" rowspan="2">Merkmal<br/>(Mittelwert bei<br/>Baseline)</th> <th colspan="3" data-bbox="398 1106 1151 1153">Altersgruppe / Studie (Patientenzahl)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="398 1153 651 1321">2 bis 5 Jahre<br/>VX15-809-115 (B)<br/><br/>(N = 60)</th> <th data-bbox="651 1153 902 1321">6 bis 11Jahre<br/>VX14-809-109<br/><br/>(N = 204)</th> <th data-bbox="902 1153 1151 1321">ab 12 Jahren<br/>VX12-809-103<br/>VX12-809-104<br/><br/>(N = 740)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="150 1321 398 1369">Alter [Jahre]</td> <td data-bbox="398 1321 651 1369">3,7</td> <td data-bbox="651 1321 902 1369">8,8</td> <td data-bbox="902 1321 1151 1369">25,3</td> </tr> </tbody> </table> | Merkmal<br>(Mittelwert bei<br>Baseline)             | Altersgruppe / Studie (Patientenzahl)          |   |  | 2 bis 5 Jahre<br>VX15-809-115 (B)<br><br>(N = 60) | 6 bis 11Jahre<br>VX14-809-109<br><br>(N = 204) | ab 12 Jahren<br>VX12-809-103<br>VX12-809-104<br><br>(N = 740) | Alter [Jahre] | 3,7 | 8,8 | 25,3 | <p>sind, fest. Auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein.</p> <p>Unter Berücksichtigung der nicht verfügbaren Therapiealternativen bei 2-5-jährigen Kindern, des Schweregrads der Erkrankung, des progredienten Krankheitsverlaufs und des therapeutischen Ziels der Behandlung liegt trotz der vorliegenden deutlichen Limitationen der verfügbaren Evidenz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt „LCl<sub>2,5</sub>“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.</p> |
| Merkmal<br>(Mittelwert bei<br>Baseline)  |   | Altersgruppe / Studie (Patientenzahl)          |   |  |   |  |   |               |     |     |      |   |
|  | 2 bis 5 Jahre<br>VX15-809-115 (B)<br><br>(N = 60)   | 6 bis 11Jahre<br>VX14-809-109<br><br>(N = 204) | ab 12 Jahren<br>VX12-809-103<br>VX12-809-104<br><br>(N = 740) |  |   |  |   |               |     |     |      |   |
| Alter [Jahre]  | 3,7   | 8,8  | 25,3  |  |   |  |   |               |     |     |      |   |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung   |       |       |      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|-------|-------|------|---|
| Schweißchlorid<br>[mmol/l]   | 105,8 | 103,0 | -    |   |
| BMI z-Score  | 0,2   | -0,14 | -    |   |
| FEV <sub>1</sub> % [%]   | 83,8  | 89,7  | 60,5 |   |
| LCI <sub>2.5</sub>   | 9,01  | 10,3  | -    |   |
| <p>Anmerkung: Angaben aus den jeweiligen Modulen 4A der dazugehörigen Nutzenbewertungsverfahren (1, 21, 22) und eigene Berechnungen für die gesamten Studienkollektive (daher nur Angabe des Mittelwerts möglich)</p> <p>Aus den Angaben in Tabelle 1 lässt sich erkennen, dass sich die Kleinkinder bei Behandlung mit der zVT bis zu ihrem (im Mittel beispielsweise) knapp neunten Lebensjahr hinsichtlich der Lungenfunktion und der Ernährungssituation verschlechtert haben. Diese Verschlechterungen unter der zVT sind irreversibel, und bestimmen die Lebenszeitprognose dieser Patienten. Dies zeigt sich bei den im Mittel 25 Jahre alten Studienpatienten an einer schon sehr ausgeprägten Verschlechterung der Lungenfunktion gemessen mittels FEV<sub>1</sub> von nur noch ca. 60 % des Normwertes. Außerdem wird durch die für die Studienpopulationen der Kinder von 2 bis 11 Jahren bestehende und mit steigendem Alter praktisch konstante Schweißchloridkonzentration deutlich, dass die zVT keine Änderung dieses pathognomonischen Biomarkers erreicht. Dies ergibt einen zusätzlichen Hinweis darauf, dass die zVT im Gegensatz zu Lumacaftor/Ivacaftor nicht in der Lage ist, den Krankheitsverlauf zu modifizieren.</p> <p><u>Effektstärke der Studie VX15-809-115 (Part B)</u></p> <p>Im Gegensatz zu dem in Tabelle 1 dargestellten progredienten Verlauf unter der zVT auf der Ebene der Studienpopulationen, wurde in der einarmigen</p> |       |       |      |   |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Studie der Patienten von 2 bis 5 Jahren (hier zu bewertendes Patientenkollektiv) über 24 Wochen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor die Schweißchloridkonzentration im Mittel statistisch signifikant gesenkt. Damit einhergehend wurde die Lungenfunktion im Mittel gegenüber Baseline verbessert und der BMI z-Score verbesserte sich statistisch signifikant. Auch die beiden anderen für die Charakterisierung der CF essentiellen Biomarker, die fäkale Elastase und das immunreaktive Trypsinogen, wurden jeweils statistisch signifikant verbessert (1).</p> <p>Dies ist in dieser Gesamtschau ein überzeugender Beleg dafür, dass die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor über 24 Wochen zu statistisch signifikanten Verbesserungen geführt hat, während sich das mit zVT behandelte Kollektiv der Patienten über im Mittel 5 Lebensjahre (3,7 Jahre bis 8,8 Jahre) hinsichtlich der Lungenfunktion und des Ernährungszustandes verschlechtert hat. Das IQWiG sieht darin keine „dramatischen Effekte“.</p> <p>Diese sind im Kollektiv der Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren auch nicht zu erwarten, da zwar bereits krankheitsbedingte Schädigungen vorliegen, aber die manifesten Organschäden noch nicht ausgeprägt sind. Dies hat der G-BA auch für das Kollektiv der Patienten von 6 bis 11 Jahren so eingeschätzt, in dem er feststellt:</p> <p><i>„Im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren ist die Erkrankungsprogression und entsprechend die Organschädigung noch nicht so weit fortgeschritten. Es zeigt sich in der Praxis, dass die Lebensqualität bei diesen Kindern weitgehend gut bis annähernd normal ist, und dass keine hohe Exazerbationsrate in dieser Patientenpopulation vorliegt. <u>Da das Ziel einer Therapie bei dieser jungen Patientengruppe die Verlangsamung der Erkrankungsprogression ist, wird der Endpunkt LCI<sub>2.5</sub> als diagnostischer und möglicher prognostischer Parameter zur klinischen Messung des Krankheitsverlaufs im Frühstadium der zystischen Fibrose angesehen. Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung</u></i></p> |   |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p><u>wird bei der Bewertung des Zusatznutzens bei der vorliegenden Patientenpopulation, bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, dem Therapieziel der Verlangsamung der Progression besondere Bedeutung zugemessen.</u> ((20), Hervorhebungen von Vertex).</p> <p>Diese Einschätzung besitzt für das hier vorliegende Patientenkollektiv der noch jüngeren Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren noch stärkeres Gewicht, weshalb das (Gegen-)Argument des Fehlens eines dramatischen Effektes im vorliegenden Kontext keinen Ausschlag geben sollte.</p> <p><u>LCI<sub>2,5</sub>-Ergebnisse der Studie VX15-809-115 (B)</u></p> <p>Auch die Tatsache, dass der LCI<sub>2,5</sub> in der Studie VX15-809-115 nicht für alle Patienten gemessen werden konnte, sollte hier nicht dahingehend interpretiert werden, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens nicht möglich ist. Laut Studienprotokoll sollte der LCI<sub>2,5</sub> im Rahmen einer Substudie bei Patienten ab dem dritten Lebensjahr gemessen werden. Dies ist dadurch bedingt, dass die Durchführung des Gasauswaschtests bei noch jüngeren Kindern ohne Sedierung nicht gut reproduzierbar ist. Von den 60 Studienpatienten waren 41 mindestens drei Jahre alt. Außerdem konnte die Substudie nur in den Studienzentren durchgeführt werden, die über die apparative Möglichkeit zur Durchführung des Gasauswaschtests verfügten. Insgesamt konnten 37 der 41 relevanten Patienten in die Substudie eingeschlossen werden; mit 90,2 % ein sehr hoher Wert. Davon hatten jedoch nur 24 Patienten bei Baseline eine valide LCI<sub>2,5</sub>-Messung und bei Woche 24 waren es 21 Patienten. Für 17 Patienten konnte die Änderung zu Woche 24 gegenüber Baseline ermittelt werden. Informationen zu den Gründen für die relativ hohe Zahl an fehlenden Werten sind nicht bekannt. Es ist davon auszugehen, dass die Prozedur in diesen Fällen nicht oder nicht valide durchgeführt werden konnte. Das Vorliegen einer für das Ergebnis</p> | <p>LUM/IVA zeigte in den Studien der Kinder ab 2 Jahren sowie ab 6 Jahren eine vergleichbare Wirksamkeit anhand der Ergebnisse für den Endpunkt Lung Clearance Index (LCI<sub>2,5</sub>). Für die Population der 6-11-jährigen Kinder zeigte sich in der Studie 109 zu Woche 24 für den Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> ein statistisch signifikanter Vorteil von LUM/IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care). Für die Population der 2-5-jährigen Kinder konnte zwar für den LCI<sub>2,5</sub> die gleiche Effektrichtung von Baseline zu Woche 24 gezeigt werden, die jedoch keine statistische Signifikanz erreicht hat. Für die Teilpopulation der 2-5-jährigen Kindern mit einem Körpergewicht <math>\geq 14</math> kg konnte im Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> ein statistisch signifikanter Vorteil zu Woche 24 gegenüber Baseline festgestellt werden (MWD [95%-KI]: -0,76 [-1,45; -0,08]; p=0,032).</p> |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>positiv verzerrenden Selektion der Patienten mit validen Werten wird als nicht plausibel angenommen. Dazu trägt sehr wesentlich auch das Argument bei, dass der positive Behandlungseffekt über 24 Wochen Lumacaftor/Ivacaftor zur Verbesserung der Lungenfunktion bereits nach zwei Wochen Auswasch-Phase (ohne Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor) vollständig zurückgegangen war. Diese Aussage wurde bei 88 % (15 von 17) der Patienten demonstriert, die bei zur Ermittlung des Behandlungseffekts nach 24 Wochen beigetragen haben und ist damit eine Bekräftigung der Kausalität des Behandlungseffektes durch Lumacaftor/Ivacaftor.</p> <p>Zum Abschluss der Diskussion der IQWiG-Argumente gegen eine Übertragbarkeit des Zusatznutzens von älteren Patienten im Indikationsgebiet auf die hier zu bewertende Population der Patienten von 2 bis 5 Jahren soll noch einmal auf die Besonderheit des Studiendesigns der Studie VX15-809-115 (Part B) eingegangen. Dies führt nach Auffassung von Vertex dazu, dass der Studie eine höhere Robustheit hinsichtlich der Behandlungseffekte zukommt, als es bei einer einarmigen Studie ohne diese Phase der Fall wäre.</p> <p>Hierbei ist die Auswasch-Phase nach 24 Wochen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor von Bedeutung, in der die Studienpatienten über zwei Wochen weiter beobachtet wurden, wobei lediglich die Behandlung mit der besten symptomatischen Therapie, d.h. der zVT, nicht aber mit Lumacaftor/Ivacaftor fortgesetzt wurde. Es zeigte sich, dass die nach 24 Wochen eingetretenen positiven Veränderungen der unmittelbar patientenrelevanten Endpunkte nach dieser Auswaschphase sehr deutlich wieder zum Ausgangswert vor Studienbeginn (Baseline) zurückgekehrt waren. Auch für die Parameter Schweißchloridkonzentration, fäkale Elastase-1 und immunreaktives Trypsinogen sind diese Rückgänge praktisch vollständig, d.h. nach bereits 2 Wochen ohne Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor sind die positiven Effekte von Lumacaftor/Ivacaftor nicht</p> |   |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| mehr vorhanden. Diese Verläufe unterstützen über das ansonsten nicht vergleichende Studiendesign hinaus die Evidenz im Sinne eines „N-of-1“-Studiendesigns, in dem alle Patienten als ihre eigene Kontrolle fungieren. Diesem Studientyp wird von einigen Autoren der höchste Evidenzgrad für die Therapie-Entscheidungsfindung im Rahmen der „Evidence Based Medicine“ (EBM) zuerkannt (23). |   |

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Seite,<br>Zeile         | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-------------------------|--|--|
| S. 4,<br>S. 6,<br>S. 10 | Anmerkung: <b>Benennung von BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)</b><br>Das IQWiG stellt dar, dass Vertex „Best Supportive Care“ (BSC) als zVT im Dossier benannt und herangezogen hätte und dafür die | Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.<br><br>[...] |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>Bezeichnung „bestmögliche symptomatische Therapie“ verwendet, jedoch die konkreten therapeutischen Maßnahmen der G-BA-Festlegung nicht erwähnen würde. Stattdessen habe der G-BA die zVT wie folgt festgelegt: „bestmögliche patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller diätischer Maßnahmen)“.</p> <p>Die Benennung der zVT selbst noch die Kritik an der fehlenden Erwähnung der konkreten therapeutischen Maßnahmen ist für Vertex nachvollziehbar.</p> <p>Im Modul 3A wird unter Bezug auf die relevanten finalen Niederschriften zu den G-BA-Beratungsgesprächen die „bestmögliche symptomatische Therapie (BST)“ als zVT benannt (24, 25). Da eine erneute Beratung zur zVT beim G-BA nicht stattgefunden hat, wird ebenfalls auf die Tragenden Gründe zum Beschluss über die Arzneimittelrichtlinie zu Lumacaftor/Ivacaftor (Indikationserweiterung für Patienten von 6 bis 11 Jahren) aus dem Jahr 2018 verwiesen, als der aktuellen Quelle, in der der G-BA weiterhin BST als zVT bestätigt (20). Da die Benennung von BST als zVT (statt, wie vom IQWiG festgestellt, BSC) als auch die Begründung dafür auf den o.g. Zitaten des G-BA beruht, ist selbstverständlich der komplette Wortlaut damit umfasst, auch wenn er nicht wörtlich zitiert wurde.</p> | <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten mit CF ab 2 Jahren gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Für Patienten mit CF ab 2 Jahren stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur symptomatischen Therapie zur Verfügung. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Ceftazidim, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion, z. B. durch Physiotherapie. Bei CF erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC). Bei der Benennung von Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren für Patienten ab 2 Jahren mit CF, die</p> |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>Dass genau diese vollständige Definition von BST nach der Festlegung des G-BA berücksichtigt wurde, ergibt sich - neben dem korrekten Zitat der Festlegungen des G-BA - auch aus der Tatsache, wie im Modul 4 die Charakterisierung der Patientenpopulation der Studie VX15-809-115 (B) vorgenommen wurde. Es wurden nämlich exakt diese Merkmale lt. der spezifischen Charakterisierung der zVT durch den G-BA detailliert dargestellt (Antibiotika-Therapie, Mukolytika-Therapie, Pankreasenzyme und Physiotherapie). Mittels dieser Darstellungen wurde das Vorliegen der BST als „Basistherapie“ in der Studie VX15-809-115 (Part B) begründet. Dieses Argument wird für die Übertragbarkeit des Zusatznutzens dahingehend benötigt, weil dadurch gezeigt werden konnte, dass auch im hier zu bewertenden Patientenkollektiv Lumacaftor/Ivacaftor zusätzlich zu BST angewendet wurde, so wie es auch bei den Patienten von 6 bis 11 Jahren und bei den Patienten ab 12 Jahren der Fall war. Von daher sind die Studien und Patientenkollektive uneingeschränkt vergleichbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:<br/><b>Vertex bittet um Korrektur der nicht zutreffenden Angabe in der Nutzenbewertung des IQWiG zur zVT.</b></p> | <p>homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im CFTR-Gen sind, handelt es sich um eine redaktionelle Anpassung gegenüber der bereits in dem Verfahren zu LUM/IVA der 6-11-jährigen Kinder mit CF, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im CFTR-Gen sind bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie „bestmögliche symptomatische Therapie (BST)“. Die Behandlung mit BST ist in der klinischen Umsetzung Best-Supportive-Care gleichzusetzen. Nachfolgend wird die Bezeichnung Best-Supportive-Care gewählt.</p> |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
| S.12            | <p>Anmerkung:</p> <p><b>Einbeziehen der Studie VX16-809-116 in die Nutzenbewertung</b></p> <p>Das IQWiG diskutiert die fehlende Darstellung von Ergebnissen der Studie VX16-809-116 im Nutzendossier.</p> <p>Die Studie VX16-809-116 läuft noch (geplantes Enddatum ist Dezember 2019). Es handelt sich dabei um die Verlängerungsstudie der einarmigen Zulassungsstudie VX15-809-115 (Part B). Es liegen bisher weder ein finaler noch ein Interims-Studienbericht vor. Daten aus einer Zwischenauswertung der Studie im Rahmen der Beurteilung durch das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) wurden im Zulassungsverfahren an das CHMP übermittelt. Diese Daten waren noch nicht 100% verifiziert und sind bei laufender Studie derzeit noch nicht zur Veröffentlichung freigegeben. Die an das CHMP übermittelten Tabellen sind der Stellungnahme angefügt (26).</p> <p>Alle 57 Kinder, die die Studie VX15-809-115 (Part B) beendet hatten, wurden in die Studie VX16-809-116 aufgenommen. Summarisch kann eingeschätzt werden, dass die Wirksamkeitsdaten aus dieser Interimsanalyse noch keine eindeutige Schlussfolgerung zulassen, jedoch das CHMP sie als zu dem Bewertungszeitpunkt als ausreichend dafür eingestuft hat, generell die Konstanz der Behandlungseffekte nach 24 Wochen auch nach 48 Wochen Behandlungsdauer anzuzeigen (18).</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><b>Wirksamkeitsdaten einer ad hoc Interimsanalyse der Studie VX16-809-116 wurden der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens bereitgestellt. Finale Ergebnisse der Studie VX16-809-116 werden voraussichtlich Ende 2019/Anfang 2020 zur Verfügung stehen.</b></p>   |   |
| Seiten<br>12-13 | <p>Anmerkung:</p> <p><b>Das IQWiG schätzt die Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen als unvollständig ein und als nicht geeignet, einen Vergleich zwischen Lumacaftor/Ivacaftor und der zVT zu ermöglichen.</b></p> <p>Da keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lumacaftor/Ivacaftor bei Kleinkindern zwischen 2 und 5 Jahren vorlagen, wurde die systematische Literaturrecherche auf „weitere Untersuchungen“ erweitert. Für die Suche nach solchen Studien wurde ein bereits mehrfach eingesetzter publizierter Suchfilter eingesetzt (27). Das IQWiG schätzt auf der Grundlage einer IQWiG-Studie (28) ein, dass dieser Filter nicht geeignet wäre, einarmige Studien umfassend zu identifizieren. Das IQWiG selbst identifiziert jedoch keine zusätzlichen einarmigen Studien mit Lumacaftor/Ivacaftor.</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,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Zur Bewertung des Filters soll hier angemerkt werden, dass die hier eingesetzte Filter-Variante (in (28) als „fixed method B“ bezeichnet) in der Publikation selbst mit einer Sensitivität von 95 % bis 100% bei Recherche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE angegeben wird. In früheren Nutzenbewertungen hat der G-BA die Verwendung dieses Filters nicht kritisiert (29). Bezüglich der IQWiG-Publikation zur Bewertung der Güte u.a. dieses Filters wird für die beiden hier primär relevanten Studientypen (pro- und/oder retrospektive Kohortenstudien) eine Sensitivität des eingesetzten Filters von 86 % bzw. 83 % ausschließlich in MEDLINE gefunden (28). Vertex kann nicht beurteilen, ob die Güte (Sensitivität) des Filters bei der in Nutzendossiers regelhaft anzuwendenden Suche in MEDLINE <u>und</u> EMBASE tatsächlich die deutlich höheren Sensitivitäten lt. der Originalpublikation erreicht (27) und die niedrigere, vom IQWiG gefundene (28), sich bei ausschließlicher Suche in MEDLINE einstellt. Falls dem so wäre, wäre von ausreichender Sensitivität des Filters für die durchgeführte Recherche im Rahmen der Nutzenbewertung auszugehen.</p> <p>Aufgrund der Tatsache, dass die Suche mit dem hier relevanten Ziel erfolgte, nicht randomisierte Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lumacaftor/Ivacaftor zu identifizieren, konnten auch keine einarmigen Studien mit der zVT identifiziert werden. Eine solche Suche ist in der Verfahrensordnung des G-BA nicht intendiert und wurde hier auch nicht als zielführend gesehen. Es wurde vorstehend</p> |   |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Seite,<br>Zeile       | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------------|--|--|
|                       | <p>in dieser Stellungnahme (siehe Allgemeine Anmerkungen, S. 6) bereits erläutert, dass nicht davon auszugehen werden konnte, dass das IQWiG einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich (zweier (oder mehrerer) einarmiger Studien mit Lumacaftor/Ivacaftor bzw. der zVT) zur Nutzenbewertung herangezogen hätte. Diese unadjustierten indirekten Vergleiche stuft das IQWiG lt. der Allgemeinen Methoden 5.0 (19) generell als für die Nutzenbewertung ungeeignet ein. Wie bereits ausführlich erläutert, ist der natürliche Verlauf der Krankheit bei den Patienten im Indikationsgebiet bei Behandlung mit zVT gut belegt und allgemein bekannt (siehe dazu auch Tabelle 1 vorstehend). Aus diesen Gründen wurde eine Suche nach solchen einarmigen Studien mit der zVT nicht angestrebt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:<br/><b>Überprüfung der Einschätzung zur Informationsbeschaffung.</b></p> |  |
| S. 18<br>und<br>S. 20 | <p>Anmerkung: <b>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 europäischen Mukoviszidose-Patientenregister in Übereinstimmung.</b></p>  | <p>Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (16. Mai 2019) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet „zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren und älter, die homozygot für die <i>F508del</i>- Mutation im CFTR-Gen sind“ zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der</p> |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <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 6.106 Patienten berichtet, die im Berichtsjahr 2017 wenigstens einmalig dokumentiert wurden und für die auch eine Einwilligungserklärung vorliegt.</p> <p>Das IQWiG legt jedoch (S. 18 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 (33), 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 (34).</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 (33), war bereits deswegen</p> | <p>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 ausgegangen<sup>7</sup>.</p> <p>Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6106 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> |

<sup>7</sup> <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Seite,<br>Zeile      | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |      |      |      |      |      |  |  |  |  |  |  |  |
|----------------------|--|---|------|------|------|------|------|--|--|--|--|--|--|--|
|                      | <p>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 2013 bis 2017 mit einem zu erwartenden 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 2 im Überblick für die Berichtsjahre 2013 bis 2017 (Veröffentlichungsdatum jeweils ein Jahr später, d.h. Intervall der Veröffentlichungen 2016 bis 2018) dargestellt:</p> <p><b>Tabelle 2: Patientenzahl des Mukoviszidose-Registers 2013 – 2017 (Patienten mit mindestens einmal jährlichem Kontakt zur CF-Einrichtung)</b></p> <table border="1" data-bbox="280 1316 1113 1390"> <thead> <tr> <th>Jahr<br/>(Datenstand)</th> <th>2013</th> <th>2014</th> <th>2015</th> <th>2016</th> <th>2017</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | Jahr<br>(Datenstand)                                | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |  |  |  |  |  |  |  |
| Jahr<br>(Datenstand) | 2013   | 2014  | 2015 | 2016 | 2017 |      |      |  |  |  |  |  |  |  |
|                      |  |   |      |      |      |      |      |  |  |  |  |  |  |  |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

|                                    |  |   |       |       |       |       |       |  |
|------------------------------------|--|---|-------|-------|-------|-------|-------|--|
| Seite,<br>Zeile                    | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |       |       |       |       |       |  |
|                                    | <table border="1" data-bbox="280 529 1115 606"> <tr> <td><b>Patienten mit Dokumentation</b></td> <td>5.101</td> <td>5.187</td> <td>5.331</td> <td>5.720</td> <td>6.106</td> </tr> </table> <p>Quellen: (30, 34-37)</p> <p>Auch in den Angaben, die der Mukoviszidose e.V. an das <i>European Cystic Fibrosis Society Patient Registry</i> (ECSF-Register) 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) (38). Die geringfügige Abweichung von 18 Patienten zwischen den im deutschen Registerbericht für das Jahr 2016, erschienen Ende November 2017 (37), 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> | <b>Patienten mit Dokumentation</b>                  | 5.101 | 5.187 | 5.331 | 5.720 | 6.106 |  |
| <b>Patienten mit Dokumentation</b> | 5.101  | 5.187   | 5.331 | 5.720 | 6.106 |       |       |  |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
|                 | <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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><b>Als Basis für die Ableitung der vorgelegten Patientenzahlen für die GKV sollte die einzig wissenschaftlich belegte und mehrfach publizierte Patientenzahl (auf der Basis der Daten für 2017) von 6.106 Patienten dienen, die auch im Modul 3A des Nutzendossiers verwendet und begründet wurde.</b></p> |   |

## Literaturverzeichnis

1. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Dossier zur Nutzenbewertung Lumacaftor/ivacaftor - neues Anwendungsgebiet Kinder von 2 bis 5 Jahren - Modul 4A. 2019.
2. Sheppard, NM, Nicholson, AG. The pathology of cystic fibrosis. *Curr Diagn Parhol.* 2002;8:50-9.
3. Kaplan, E, Shwachman, H, Perlmutter, AD, Rule, A, Khaw, KT, Holsclaw, DS. Reproductive failure in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1968;279(2):65-9.
4. Tizzano, EF, Chitayat, D, Buchwald, M. Cell-specific localization of CFTR mRNA shows developmentally regulated expression in human fetal tissues. *Hum Mol Genet.* 1993;2(3):219-24.
5. Tizzano, EF, O'Brodovich, H, Chitayat, D, Benichou, JC, Buchwald, M. Regional expression of CFTR in developing human respiratory tissues. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994;10(4):355-62.
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.* 2016;15(2):147-57.
7. Mott, LS, Park, J, Murray, CP, Gangell, CL, de Klerk, NH, Robinson, PJ, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax.* 2012;67(6):509-16.
8. Pillarisetti, N, Williamson, E, Linnane, B, Skoric, B, Robertson, CF, Robinson, P, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(1):75-81.
9. Ramsey, KA, Ranganathan, S. Interpretation of lung function in infants and young children with cystic fibrosis. *Respirology.* 2014;19(6):792-9.
10. Farrell, PM, Li, Z, Kosorok, MR, Laxova, A, Green, CG, Collins, J, et al. Longitudinal evaluation of bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36(3):230-40.
11. Long, FR, Williams, RS, Castile, RG. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2004;144(2):154-61.
12. Martinez, TM, Llapur, CJ, Williams, TH, Coates, C, Gunderman, R, Cohen, MD, et al. High-resolution computed tomography imaging of airway disease in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(9):1133-8.
13. Sly, PD, Gangell, CL, Chen, L, Ware, RS, Ranganathan, S, Mott, LS, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2013;368(21):1963-70.
14. Stick, SM, Brennan, S, Murray, C, Douglas, T, von Ungern-Sternberg, BS, Garratt, LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr.* 2009;155(5):623-8 e1.
15. Khan, TZ, Wagener, JS, Bost, T, Martinez, J, Accurso, FJ, Riches, DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(4):1075-82.
16. Sly, PD, Brennan, S, Gangell, C, de Klerk, N, Murray, C, Mott, L, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(2):146-52.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). 2018.
18. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report on extension of marketing authorisation and a variation - Orkambi. 2018.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG. 2017. Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017; Abrufbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html> [Zugriff am: 31.05.2019].
20. 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.
21. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Dossier zur Nutzenbewertung Lumacaftor/Ivacaftor - Modul 4A. 2015.
22. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Dossier zur Nutzenbewertung Lumacaftor/Ivacaftor - neues Anwendungsgebiet Kinder von 6 bis 11 Jahren - Modul 4A. 2018.
23. Guyatt, GH, Haynes, RB, Jaeschke, RZ, Cook, DJ, Green, L, Naylor, CD, et al. Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 2000;284(10):1290-6.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2012-B-050). 2012.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (2014-B-134). 2015.
26. Vertex Pharmaceuticals Inc. Protocol VX16-809-116, Ad-Hoc Interim Analysis for EMA. 2018.
27. Furlan, AD, Irvin, E, Bombardier, C. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. J Clin Epidemiol. 2006;59(12):1303-11.
28. Hausner, E, Metzendorf, MI, Richter, B, Lotz, F, Waffenschmidt, S. Study filters for non-randomized studies of interventions consistently lacked sensitivity upon external validation. BMC Med Res Methodol. 2018;18(1):171.
29. 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: Ivacaftor (erweiterte Anwendungsgebiete). 2016.
30. Nährlich, L, Burkhart, M, Wosniok, j. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG. Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren) - Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V - Dossierbewertung, Auftrag A19-13, IQWiG-Berichte Nr. 768. 2019.
32. Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose. Selbstbestimmt leben mit Mukoviszidose [online].
33. Sens, B, Stern, M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. 2013.

34. Nährlich, L, Burkhardt, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2013. 2016.
35. Nährlich, L, Burkhardt, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2015. 2016.
36. Nährlich, L, Burkhardt, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2014. 2016.
37. Nährlich, L, Burkhardt, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. 2017.
38. Orenti, A, Zolin, A, Naehrlich, L, van Rens, J. ECFSPR Annual Report 2016. 2018.

## 5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 5. Juni 2019  |
| Stellungnahme zu  | Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose), Nr. 768, A19-13, Version 1.0, Stand: 13.05.2019   |
| Stellungnahme von | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft,<br>Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> ) |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)               |
|---|---|
| <p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Die zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen mit einer Inzidenz von etwa 1:2500 (1). Die Erkrankung wird durch Mutationen des Gens des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) verursacht. Das Gen kodiert das CFTR-Protein, einen ATP-abhängigen Chlorid-Anionen-Kanal in epithelialen Zellmembranen. Folge ist verminderter Salz- und Wassertransport, der zur Dysfunktion multipler Organe führt, in erster Linie zu chronischen Störungen der Schleimsekretion in den Atemwegen mit chronischen Infektionen der Lungen sowie zu einer chronischen Pankreatitis (2).</p> <p>Es ist eine Vielzahl von Genmutationen bekannt, die zu gestörten Funktionen des CFTR-Proteins führen. Sie werden in sieben Klassen unterteilt. Die Mutation F508del (auch Phe508del) ist die häufigste dieser Mutationen und wird zu den sogenannten Klasse-II-Mutationen gerechnet. Sie wirkt sich auf verschiedene Weise auf das CFTR-Protein aus, vor allem führt eine gestörte sterische Struktur des Proteins zum vorzeitigen Abbau. Letztlich ist der Effekt eine Verminderung der CFTR-Menge an Zelloberflächen. Bis zu 50 % der CF-Patienten sind homozygot bezüglich der F508del-Mutation. Daneben sind sogenannte Gating-Mutationen für das CFTR-Protein bekannt (z. B. G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R). Sie sind insgesamt seltener (&lt; 10 % bei den Patienten mit CF) und werden der Klasse III zugerechnet. Die Mutation G551D macht hier den Hauptanteil aus. Die Gating-Mutationen führen zu einer verminderten Funktion des CFTR-Proteins, also des kodierten Chlorid-Anionen-Kanals, ohne die Menge der CFTR-Proteine an den Zelloberflächen zu reduzieren (2).</p> | <p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Sowohl Ivacaftor als auch Lumacaftor sind kleine, synthetisch hergestellte Moleküle, die die Gendefekte selbst nicht korrigieren, sondern die Funktion der Proteinprodukte der mutierten Gene verbessern. Ivacaftor ist ein Verstärker des CFTR-Proteins, d. h. des Chlorid-Anionen-Kanals auf der Oberfläche der Epithelzellen. Es erhöht den Chloridtransport, indem es Öffnungszeiten des Kanals verlängert, somit wird das Gating verbessert und die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass Chloridionen durch den Kanal fließen („CFTR-potentiator“). Lumacaftor steigert dagegen speziell die Stabilität des veränderten CFTR-Proteins, das bei Vorliegen einer F508del-Mutation synthetisiert wird, sodass das Protein vermehrt zur Zelloberfläche transportiert werden kann. Dadurch steigert es im Effekt die Konzentration des Chlorid-Anionen-Kanals in der Zellmembran („CFTR-corrector“) (3).</p> <p>Die Fixkombination Lumacaftor/Ivacaftor wurde 2016 vom G-BA für Patienten ab 12 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zunächst einer Nutzenbewertung als Orphan Drug unterzogen. Mit Einreichung des Dossiers gab der pharmazeutische Unternehmer (pU) den Orphan-Drug-Status jedoch zurück (4), sodass der G-BA selbst im Nachtrag noch eine Dossierbewertung vornahm: Dabei erkannte der G-BA einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>Letztes Jahr wurde für die Fixkombination Lumacaftor/Ivacaftor in einem weiteren Verfahren für Kinder ab 6 Jahren ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen anerkannt (5).</p> <p>Nun steht eine neue Darreichungsform (Granulat) für noch jüngere Kinder zur Verfügung.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung soll die Kombination</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| Lumacaftor/Ivacaftor in der Indikation CF bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, bewertet werden (6). |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |   |  |                  |  |
|--|--|---|---|--|------------------|--|
| IQWiG Dossierbewertung, S. 3, 6  | <p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="315 549 1209 683"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 549 779 587">Indikation</th> <th data-bbox="779 549 1209 587">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 587 779 683">Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind</td> <td data-bbox="779 587 1209 683">BSC<sup>b</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.<br/> b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglicher diätischer Maßnahmen) gewährleistet.<br/> BSC: Best Supportive Care; CF: zystische Fibrose; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung hat der G-BA wie 2015/16 und 2018 eine „bestmögliche symptomatische Therapie“ (BSC) als ZVT festgelegt, die inhaltlich weitgehend der BSC aus dem vorherigen Verfahren entspricht (BSC 2016: „Dazu zählen insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika/hyperosmolare NaCl-Lösung, Mannitol, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL) und die Ausschöpfung aller möglichen diätetischen Maßnahmen“). Allerdings ist die ZVT vom G-BA wenig konkret dargestellt, was nicht nur die Physiotherapie (wie das IQWiG korrekt erwähnt) betrifft, sondern auch die Inhalationstherapien (hypertone Kochsalzlösung, Dornase alfa), die Supplementation fettlöslicher Vitamine, die Behandlung mit</p> | Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup> | Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind | BSC <sup>b</sup> | <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>[...]</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten mit CF ab 2 Jahren gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Für Patienten mit CF ab 2 Jahren stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur symptomatischen Therapie zur Verfügung. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Ceftazidin, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion, z. B. durch Physiotherapie. Bei CF erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im</p> |
| Indikation   | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>  |   |   |  |                  |  |
| Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind | BSC <sup>b</sup>   |   |   |  |                  |  |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|---|--|
|  | <p>inhalativen Bronchodilatoren und/oder Steroiden bei bronchialer Obstruktion oder Hyperreagibilität, die psychosoziale Versorgung und die antimikrobiellen Therapien, die ggf. bei Indikation zur Suppressions- und/oder Exazerbationstherapie laut den Standardempfehlungen der European Cystic Fibrosis Society eingesetzt werden sollen (7).</p>   | <p>Sinne von Best-Supportive-Care (BSC). Bei der Benennung von Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren für Patienten ab 2 Jahren mit CF, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im CFTR-Gen sind, handelt es sich um eine redaktionelle Anpassung gegenüber der bereits in dem Verfahren zu LUM/IVA der 6-11-jährigen Kinder mit CF, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im CFTR-Gen sind bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie „bestmögliche symptomatische Therapie (BST)“. Die Behandlung mit BST ist in der klinischen Umsetzung Best-Supportive-Care gleichzusetzen. Nachfolgend wird die Bezeichnung Best-Supportive-Care gewählt.</p>   |
| <p>IQWiG<br/>Dossier-<br/>bewertung,<br/>S. 4–5,<br/>14–16</p> | <p><b><u>Kritik an der eingereichten Studie</u></b></p> <p>Der pU hat lediglich die einarmige, zulassungsrelevante Beobachtungsstudie V15-809-115 (8) für dieses Verfahren eingereicht. Da es keinen Kontrollarm gibt, ist die Ableitung eines Zusatznutzens nicht möglich.</p> <p>Die Studie bestand aus zwei Phasen. In Phase A sollte für 15 Tage primär Sicherheit und Pharmakokinetik evaluiert werden, in Phase B sollte es über 24 Wochen zusätzlich um die Pharmakodynamik und die Wirksamkeit gehen. In Phase A wurden 12 Kinder eingeschlossen, in Phase B 60 Kinder.</p> <p>Kinder über 2 Jahre und &lt; 14 kg erhielten 100 mg Lumacaftor + 125 mg Ivacaftor als Granulat 2 x pro Tag.</p> <p>Kinder ≥ 14 kg erhielten 150 mg Lumacaftor + 188 mg Ivacaftor als</p> | <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes von Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA). LUM/IVA ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im CFTR-Gen sind.</p> <p>Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellten Daten für die Nutzenbewertung ist keine Aussage bezüglich des Verlaufs der Erkrankung von 2-5-jährigen Kindern unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care möglich.</p> <p>Der mit Beschluss vom 2. August 2018 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Granulat 2 x pro Tag.</p> <p>Die primären Endpunkte waren Pharmakokinetik (Phase A) und Sicherheit (Phase B). Die Veränderung der absoluten Chlorid-Konzentration im Schweiß zu Woche 24 (letzte Woche der Behandlung) war ein pharmakodynamischer Endpunkt der Phase B. Zwei Wochen danach (Woche 26), fand eine Sicherheitsvisite statt, um potenzielle Nebenwirkungen zu erfassen. Weitere Endpunkte der Wirksamkeit waren Wachstumsparameter (BMI, Gewicht, Körpergröße, inklusive Z-Scores) und bei Kindern über 3 Jahren FEV<sub>1</sub> und <b>optional</b> LCl<sub>2,5</sub>.</p> <p>Es wurden keine formalen a priori Berechnungen für die Studienpopulationsgröße durchgeführt.</p> <p>Es ist klar, dass Studien bei Kleinkindern mit seltenen Erkrankungen schwierig durchzuführen sind, jedoch ist diese Studie keinesfalls geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen.</p> <p>Die Studiendauer ist mit 24 Wochen eindeutig viel zu kurz und die Nachbeobachtungszeit mit weiteren 2 Wochen gänzlich ungeeignet, eventuell später auftretende Nebenwirkungen zu erfassen.</p> <p>Insgesamt wäre eine Langzeitbeobachtung über ein bis zwei Jahre notwendig.</p> <p>Die Patientenzahl ist gering.</p> <p>Die Registrierung eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) nur aufgrund von telefonischem Kontakt zwischen Arzt und Eltern ist ebenfalls zu kritisieren.</p> <p>Die Endpunkte wie numerische Verbesserung des BMI, der Größe und des Gewichts gegenüber dem Ausgangswert sind bei Patienten</p> | <p>für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Surrogatendpunkt Lung Clearance Index (LCl<sub>2,5</sub>) der Morbidität bestimmt. Auch für die Studie 115 der Kinder im Alter von 2-5 Jahren konnte für den Endpunkt LCl<sub>2,5</sub> die gleiche Effektrichtung von Baseline zu Woche 24 gezeigt werden. Der LCl<sub>2,5</sub> wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCl<sub>2,5</sub> ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCl<sub>2,5</sub> zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCl<sub>2,5</sub> als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Es fehlen Langzeitdaten für den LCl<sub>2,5</sub> und die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, ist eingeschränkt.</p> <p>Der mit Beschluss vom 2. Juni 2016 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>in einem relativ frühen Stadium der Krankheit wenig geeignet, einen Therapieeffekt zu zeigen. Das Fehlen einer Kontrollgruppe und die zu erwartende körperliche Entwicklung eines jeden Kindes erschwert die Interpretation.</p> <p>Wegen der fehlenden Kontrollgruppe bleibt nur ein Vorher-Nachher-Vergleich, der wissenschaftlich nur bei starken Effekten beweisend ist, welche bei dieser Studie auch nicht vorlagen.</p> <p>Bezüglich der Sicherheit wird der Einschätzung des pU widersprochen, dass es sich um eine sichere Behandlung handelt. In dieser Studie erlitten 15 % der Kinder Transaminasenerhöhungen, die in drei Fällen sogar zum Therapieabbruch geführt haben. Eine engmaschige Überwachung der Leberwerte hat invasive Maßnahmen (Venenpunktion) bei Kleinkindern und Vorschulkindern zur Folge, was nicht zu vernachlässigen ist. Die Hepatotoxizität als spezifische Nebenwirkung war bereits bekannt (s. a. (9;10)). Ebenfalls nicht zu vernachlässigen ist das Interaktionspotenzial von Lumacaftor/Ivacaftor.</p> <p>Weiterhin könnten Änderungen der pulmonalen Surrogatparameter LCI<sub>2,5</sub> und FEV<sub>1</sub> auch dadurch beeinflusst worden sein, dass während der Studie die Gabe von Antibiotika intensiviert worden ist: Vor Studienbeginn erhielten 9/60 Kindern Antibiotika, während der Studie waren es bereits 49/60 Kindern.</p> | <p>Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care) im Endpunkt pulmonale Exazerbationen bestimmt. Sowohl in der Studie 115 der 2-5-jährigen Kinder als auch in der Studie 109 der 6-11-jährigen Kinder wurde jeweils festgestellt, dass pulmonale Exazerbationen bei der sehr jungen Patientenpopulation (2-5 Jahre und 6-11 Jahre), die noch relativ wenige Symptome aufweist, keine häufig auftretenden Ereignisse darstellen.</p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt sowie auf Basis der Studiendaten der Studie für 2-5-jährige Kinder, die gegenüber den Ergebnissen der Studie der 6-11-jährigen Kinder sowie der Studien der Patientinnen und Patienten <math>\geq 12</math> Jahre weitestgehend gleichgerichtete Effekte aufweist und angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapien für die drei Populationen, wird von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens des Endpunktes „LCI<sub>2,5</sub>“ von der Population der 6-11-jährigen Kinder auf die Population der 2-5-jährigen Kinder ausgegangen, der aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten in seinem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.</p> <p>Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.</p> <p>Auf der Grundlage der Übertragung von Evidenz der Studien für Kinder im Alter von 6-11 Jahren sowie der Patienten ab 12 Jahren auf die Population der 2-5-jährigen Kinder stellt der G-BA einen Zusatznutzen von LUM/IVA für Kinder ab 2 Jahren</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 |  | <p>mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, fest. Auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein.</p> <p>Unter Berücksichtigung der nicht verfügbaren Therapiealternativen bei 2-5-jährigen Kindern, des Schweregrads der Erkrankung, des progredienten Krankheitsverlaufs und des therapeutischen Ziels der Behandlung liegt trotz der vorliegenden deutlichen Limitationen der verfügbaren Evidenz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt „LCI<sub>2,5</sub>“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.</p> |
|                 | <p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Den Aussagen des IQWiG bezüglich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird zugestimmt.</p> <p>Es gibt indirekte Hinweise und Argumente für einen möglichen Zusatznutzen, wenn die mutationsspezifische Therapie bei dieser chronischen Krankheit früh begonnen wird. Der Nachweis erfordert aber eine deutlich längere Studiendauer und eine aktive Kontrollgruppe.</p> <p>Aus den Daten der vorgelegten Studie kann das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht sicher bestimmt werden.</p> <p>Aus diesem Grund kann zum jetzigen Zeitpunkt kein Zusatznutzen</p> | <p>Auf der Grundlage der Übertragung von Evidenz der Studien für Kinder im Alter von 6-11 Jahren sowie der Patienten ab 12 Jahren auf die Population der 2-5-jährigen Kinder stellt der G-BA einen Zusatznutzen von LUM/IVA für Kinder ab 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, fest. Auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein.</p> <p>Unter Berücksichtigung der nicht verfügbaren Therapiealternativen bei 2-5-jährigen Kindern, des Schweregrads der Erkrankung, des progredienten Krankheitsverlaufs und des therapeutischen Ziels der</p>   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | für Lumacaftor/Ivacaftor für CF bei Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind, abgeleitet werden.   | Behandlung liegt trotz der vorliegenden deutlichen Limitationen der verfügbaren Evidenz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt „LCI <sub>2,5</sub> “ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt. |
|                 | <p><b>Fazit</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist ein Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit CF im Alter zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind, nicht belegt.</p> |   |

## Literaturverzeichnis

1. Müller F-M, Bend J, Huttegger I et al.: S3-Leitlinie: „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“, Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. Monatsschr Kinderheilkd 2015; 163: 590-599.
2. Elborn JS: Cystic fibrosis. Lancet 2016; 388: 2519-2531.
3. European Medicines Agency (EMA): Orkambi® - Lumacaftor/Ivacaftor: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report):[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/orkambi-h-c-3954-x-0034-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/orkambi-h-c-3954-x-0034-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf) (letzter Zugriff: 28. Mai 2019). Procedure No. EMEA/H/C/003954/X/0034/G, EMA/843650/2018. London, 15. November 2018.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_D-204\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-204_TrG.pdf) (letzter Zugriff: 23. Mai 2018). Berlin, 2. Juni 2016.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: 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) - 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): [https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=cad218ab75b0d1e21dcf1b9e095f57ed&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts\\_search\\_list.selected=0afd87c9a6050e6b&fts\\_search\\_list.destHistoryId=67111](https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=cad218ab75b0d1e21dcf1b9e095f57ed&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts_search_list.selected=0afd87c9a6050e6b&fts_search_list.destHistoryId=67111) (letzter Zugriff: 24. Mai 2019). Berlin, 2. August 2018.
6. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited: Fachinformation "Orkambi®100 mg/125 mg Granulat im Beutel; 150 mg/188 mg Granulat im Beutel". Stand: Januar 2019.
7. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S et al.: European cystic fibrosis society standards of care: best practice guidelines. J Cyst Fibros 2014; 13 (Suppl 1): S23-42.
8. McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G et al.: Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. Lancet Respir Med 2019; 7: 325-335.
9. Davies JC, Cunningham S, Harris WT et al.: Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. Lancet Respir Med 2016; 4: 107-115.
10. Flume PA: The study of CFTR modulators in the very young. Lancet Respir Med 2019; 7: 287-289.

### 5.3 Stellungnahme der Charité – Universitätsmedizin Berlin

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 28. Mai 2019  |
| Stellungnahme zu  | Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi)  |
| Stellungnahme von | Prof. Dr. med. Marcus A. Mall, Mukoviszidose-Zentrum, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie mit Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marcus A. Mall, Direktor der Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie mit Intensivmedizin und Mukoviszidose-Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu dem Schluss, dass es keinen Anhalt gibt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomorientierten Therapie (BSC) bei Kindern mit Mukoviszidose im Alter von 2 bis 5 Jahren homozygot für die F508del-Mutation. Entgegen dieser Bewertung ist davon auszugehen, dass die Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor bei dieser Patientengruppe einen erheblichen Zusatznutzen hat, der sich u.a. folgendermaßen begründet:</p>   |  |
| <p>1. Mukoviszidose ist eine weiterhin tödlich verlaufende Erbkrankheit, welche durch Mutationen im CFTR-Gen verursacht wird. Bei der F508del-Mutation handelt es sich um eine sog. schwere Mutation mit schwerem Funktionsverlust des CFTR-Proteins (1). Bei der CFTR-Modulator-Kombination Lumacaftor/Ivacaftor handelt es sich um die erste Therapie, die direkt am Basisdefekt der Mukoviszidose angreift und die Funktion der CFTR-Chloridkanäle bei Patienten homozygot für die F508del-Mutation verbessert (2). Diese Wirkung wurde in der Phase 3 Studie bei Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren durch eine signifikante Verbesserung des Schweißtest als in vivo Biomarker der CFTR-Funktion eindeutig nachgewiesen (3). Die Reduktion des Schweißchlorids von ca. 32 mmol/L unter Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zum Ausgangswert war sogar deutlich stärker ausgeprägt als bei</p> | <p>Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von LUM/IVA bei Kindern ab 2 Jahren weisen gegenüber den Ergebnissen der Studien für die Population der 6-11-jährigen Kinder und der Patientinnen und Patienten <math>\geq 12</math> Jahre weitestgehend dieselbe Effektrichtung auf.</p> <p>In der Studie 115 der 2-5-jährigen Kinder traten unter der Behandlung mit LUM/IVA keine Todesfälle auf.</p> <p>Für den Endpunkt forciertes Einsekundenvolumen (<math>FEV_1</math> %) konnte in der Studie 115 kein statistisch signifikanter Unterschied von LUM/IVA gegenüber Baseline festgestellt werden. Für den Endpunkt Lung Clearance Index (<math>LCl_{2,5}</math>; absolute Veränderung) zeigte sich auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied von LUM/IVA gegenüber Baseline (MWD [95%-KI]: -0,58 [-1,17; 0,02]; <math>p=0,056</math>). In einer Teilpopulation der 2-5-jährigen Kinder mit einem Körpergewicht <math>\geq 14</math> kg konnte für LUM/IVA für den Endpunkt <math>LCl_{2,5}</math> ein statistisch signifikanter Vorteil zu Woche 24 gegenüber Baseline</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marcus A. Mall, Direktor der Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie mit Intensivmedizin und Mukoviszidose-Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>älteren Kindern und Erwachsenen mit Mukoviszidose homozygot für die F508del-Mutation (3,4,5) und entspricht in etwa der Absenkung des Schweisschlorids auf Werte bei Patienten mit Mukoviszidose welche Träger von anderen „milden“ CFTR-Mutationen sind, welche mit einer Restfunktion der CFTR-Chloridkanäle einhergehen (6). Aus Beobachtungsstudien ist bekannt, dass eine CFTR-Restfunktion in diesem Bereich mit einem milderem Krankheitsverlauf mit oft lebenslanger Pankreassuffizienz und einer weniger starken ausgeprägten Lungenerkrankung einhergehen (6). Die Aktivierung der CFTR-Funktion unter Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor in unterschiedlichen Organen einschließlich der Atemwege und des Darms konnte kürzlich in einer Firmen-unabhängigen Untersuchung des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) mit unserer Beteiligung bestätigt werden (5). Die bisherigen Therapien von Vorschulkindern mit Mukoviszidose sind rein symptomatisch und haben keinen Einfluss auf den krankheitsverursachenden Defekt des CFTR-Proteins. Die Ergebnisse der Phase 3 Studie belegen, dass Lumacaftor/Ivacaftor als erste Therapie die CFTR-Funktion bei den behandelten Kindern relevant verbessert und somit einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der bisher zur Verfügung stehenden symptomatischen Therapie aufweist.</p> | <p>festgestellt werden (MWD [95%-KI]: -0,76 [-1,45; -0,08]; p=0,032). In der Studie 115 wurde sowohl der BMI als auch der BMI-z-Score als Endpunkt erhoben. 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 und wird im Gegensatz zum BMI als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Entwicklungsstörungen in pädiatrischen Patienten mit zystischer Fibrose erachtet. In der Studie 115 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied von LUM/IVA gegenüber Baseline (MWD [95%-KI]: 0,29 [0,14; 0,45]; p&lt;0,001), es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit die gezeigte Verbesserung im BMI-z-Score auf das zunehmende Alter und Entwicklung der Patienten zurückzuführen ist.</p> <p>Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. In der Studie 115 traten 25 pulmonale Exazerbationen pro 29 Patientenjahre unter der Behandlung mit LUM/IVA auf. Aus der Studie ist ersichtlich, dass pulmonale Exazerbationen bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren nicht sehr häufig auftretende Ereignisse darstellen.</p> <p>In der Studie 115 traten 4 Hospitalisierungen aufgrund CF pro 29 Patientenjahre auf.</p> <p>Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 115 nicht untersucht. Unerwünschte Ereignisse traten in der Studie 115 bei 59 Patienten (98,3 %) auf, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erlitten 4 Patienten (6,7 %), schwere unerwünschte Ereignisse (≥ Grad 3) traten</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marcus A. Mall, Direktor der Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie mit Intensivmedizin und Mukoviszidose-Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
|  | bei 5 Patienten (8,3 %) auf. Insgesamt 3 Patienten (5,0 %) brachen die Behandlung mit LUM/IVA aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.   |
| <p>2. Das IQWiG begründet die Ablehnung der Anerkennung eines Zusatznutzens u.a. damit, dass in der Phase 3 Studie keine Verbesserung in „patientenrelevanten Endpunkten“ gezeigt wurde und dass es sich nicht um randomisierte kontrollierte Studie (RCT) handelt. Hier muss festgehalten werden, dass die vom IQWiG anerkannten Endpunkte wie Mortalität, Morbidität wie pulmonale Exazerbationen und Lebensqualität in der Altersgruppe ungeeignet sind, um die Wirkung neuer Therapien zu beurteilen, da Kleinkinder mit Mukoviszidose im Alter von 2 bis 5 Jahren dank der etablierten symptomorientierten Therapien i.d.R. nicht mehr an der Erkrankung versterben, nur selten pulmonale Exazerbationen erleiden und eine gute Lebensqualität aufweisen. Nichtsdestotrotz konnten zahlreiche Untersuchungen belegen, dass bei Kinder mit Mukoviszidose aufgrund des zugrundeliegenden Defekts im CFTR-Gen bereits im Säuglings- und Kleinkindalter eine chronische Lungenerkrankung mit progredienter Lungenschädigung sowie Funktionsstörungen in anderen Organen wie der Bauchspeicheldrüse, der Leber, des Darms u.a. vorliegen (7-10). Diese Veränderungen konnten mit einer Reihe von diagnostischen Verfahren wie der Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), broncholaveolären Lavage (BAL) sowie altersunabhängigen Verfahren zur Untersuchungen der Lungenfunktion mit Hilfe des</p> | <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes von Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA). LUM/IVA ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind.</p> <p>Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellten Daten für die Nutzenbewertung ist keine Aussage bezüglich des Verlaufs der Erkrankung von 2-5-jährigen Kindern unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care möglich.</p> <p>Der mit Beschluss vom 2. August 2018 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Surrogatendpunkt Lung Clearance Index (LCI<sub>2,5</sub>) der Morbidität bestimmt. Auch für die Studie 115 der Kinder im Alter von 2-5 Jahren konnte für den Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> die gleiche Effektrichtung von Baseline zu Woche 24 gezeigt werden. Der LCI<sub>2,5</sub> wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCI<sub>2,5</sub> ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> zur</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marcus A. Mall, Direktor der Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie mit Intensivmedizin und Mukoviszidose-Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>Gasauswaschverfahrens zur Bestimmung des Lung Clearance Index (LCI) eindeutig nachgewiesen werden (7-10). Der Einsatz dieser Verfahren als Endpunkte in klinischen Studien sowie die Durchführung von RCT in der Altersgruppe 2 bis 5 Jahre ist absolutes Neuland und gehört bislang nicht zum „State-of-the-Art“ bei der Prüfung neuer Medikamente in dieser Altersgruppe. Die Verbesserung der CFTR-Funktion durch Lumacaftor/Ivacaftor bei Kindern mit Mukoviszidose im Alter von 2 bis 5 Jahren homozygot für die F508del-Mutation wurde in der Phase 3 Studie anhand des Abfalls des Schweisschlorids eindeutig belegt (3). Bei älteren Kindern und Erwachsenen mit Mukoviszidose wurde (sogar bei einem geringeren Abfall des Schweisschlorids) ein Zusatznutzen festgestellt (4,5). In der Zusammenschau der Ergebnisse dieser Studien ergibt sich kein Grund zur Annahme, dass Lumacaftor/Ivacaftor bei Kindern mit Mukoviszidose im Alter von 2 bis 5 Jahren homozygot für die F508del-Mutation keinen Zusatznutzen aufweist. Eine Ablehnung eines Zusatznutzens aufgrund des Fehlens anerkannter patientenrelevanter Endpunkte bei nachgewiesener biologischer Wirksamkeit (Abfall Schweisschlorid) und bekanntem Verlauf der Erkrankung mit einer auf das frühe Erwachsenenalter beschränkten mittleren Lebenserwartung unter BSC (1) ist aus wissenschaftlicher und medizinischer Sicht nicht plausibel.</p> | <p>Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCI<sub>2,5</sub> als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Es fehlen Langzeitdaten für den LCI<sub>2,5</sub> und die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, ist eingeschränkt.</p> <p>Der mit Beschluss vom 2. Juni 2016 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care) im Endpunkt pulmonale Exazerbationen bestimmt. Sowohl in der Studie 115 der 2-5-jährigen Kinder als auch in der Studie 109 der 6-11-jährigen Kinder wurde jeweils festgestellt, dass pulmonale Exazerbationen bei der sehr jungen Patientenpopulation (2-5 Jahre und 6-11 Jahre), die noch relativ wenige Symptome aufweist, keine häufig auftretenden Ereignisse darstellen.</p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt sowie auf Basis der Studiendaten der Studie für 2-5-jährige Kinder, die gegenüber den Ergebnissen der Studie der 6-11-jährigen Kinder sowie der Studien der Patientinnen und Patienten <math>\geq 12</math> Jahre weitestgehend gleichgerichtete Effekte aufweist und angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapien für die drei Populationen, wird von einer Übertragbarkeit des festgestellten</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marcus A. Mall, Direktor der Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie mit Intensivmedizin und Mukoviszidose-Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
|  | <p>Zusatznutzens des Endpunktes „LCl<sub>2,5</sub>“ von der Population der 6-11-jährigen Kinder auf die Population der 2-5-jährigen Kinder ausgegangen, der aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten in seinem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.</p> <p>Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.</p> <p>Auf der Grundlage der Übertragung von Evidenz der Studien für Kinder im Alter von 6-11 Jahren sowie der Patienten ab 12 Jahren auf die Population der 2-5-jährigen Kinder stellt der G-BA einen Zusatznutzen von LUM/IVA für Kinder ab 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, fest. Auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein.</p> <p>Unter Berücksichtigung der nicht verfügbaren Therapiealternativen bei 2-5-jährigen Kindern, des Schweregrads der Erkrankung, des progredienten Krankheitsverlaufs und des therapeutischen Ziels der Behandlung liegt trotz der vorliegenden deutlichen Limitationen der verfügbaren Evidenz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt „LCl<sub>2,5</sub>“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.</p> |
| <p>3. Aufgrund der Studienergebnisse bei älteren Patienten (≥ 6 Jahre) sah der G-BA einen Hinweis für einen Zusatznutzen. Bei diesen Patienten war die Lungenerkrankung schon weiter</p> | <p>Der mit Beschluss vom 2. August 2018 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-</p>  |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marcus A. Mall, Direktor der Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie mit Intensivmedizin und Mukoviszidose-Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>fortgeschritten und es war deshalb möglich, die therapeutische Wirksamkeit mit Hilfe klassischer Endpunkte wie Spirometrie (FEV1), pulmonalen Exazerbationen und Hospitalisierung (<math>\geq 12</math> Jahre) oder dem neuen Endpunkt LCI (<math>\geq 6</math> Jahre) zu belegen (4,11). Wie oben dargestellt sind diese Endpunkte für die Beurteilung der Wirksamkeit bei Kindern mit Mukoviszidose nicht geeignet. Aufgrund dieser Ergebnisse bei älteren Patienten kann jedoch auch für das frühe Kindesalter von einem zumindest vergleichbaren Zusatznutzen ausgegangen werden. Da bei den Kindern noch weniger irreversible Lungenschädigungen (Bronchiektasen, welche auch durch eine kausale Therapie nicht mehr günstig beeinflusst werden können), sondern potentiell reversible Veränderungen im Zusammenhang mit dem CFTR-Basisdefekt wie Mukusobstruktion und Atemwegsentszündung vorliegen (7,8,9), hat ein früherer Therapiebeginn ein erhebliches Potenzial das Auftreten und Voranschreiten von Bronchiektasen zu verzögern und somit langfristig einen noch größeren Nutzen für die Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten zu haben als ein späterer Therapiebeginn im Schulkind- oder Erwachsenenalter.</p> | <p>Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Surrogatendpunkt Lung Clearance Index (LCI<sub>2,5</sub>) der Morbidität bestimmt. Auch für die Studie 115 der Kinder im Alter von 2-5 Jahren konnte für den Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> die gleiche Effektrichtung von Baseline zu Woche 24 gezeigt werden. Der LCI<sub>2,5</sub> wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCI<sub>2,5</sub> ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCI<sub>2,5</sub> als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Es fehlen Langzeitdaten für den LCI<sub>2,5</sub> und die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, ist eingeschränkt.</p> <p>Der mit Beschluss vom 2. Juni 2016 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care) im Endpunkt pulmonale Exazerbationen bestimmt. Sowohl in der Studie</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marcus A. Mall, Direktor der Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie mit Intensivmedizin und Mukoviszidose-Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
|   | <p>115 der 2-5-jährigen Kinder als auch in der Studie 109 der 6-11-jährigen Kinder wurde jeweils festgestellt, dass pulmonale Exazerbationen bei der sehr jungen Patientenpopulation (2-5 Jahre und 6-11 Jahre), die noch relativ wenige Symptome aufweist, keine häufig auftretenden Ereignisse darstellen.</p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt sowie auf Basis der Studiendaten der Studie für 2-5-jährige Kinder, die gegenüber den Ergebnissen der Studie der 6-11-jährigen Kinder sowie der Studien der Patientinnen und Patienten <math>\geq 12</math> Jahre weitestgehend gleichgerichtete Effekte aufweist und angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapien für die drei Populationen, wird von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens des Endpunktes „LCl<sub>2,5</sub>“ von der Population der 6-11-jährigen Kinder auf die Population der 2-5-jährigen Kinder ausgegangen, der aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten in seinem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.</p> |
| <p>4. Das Potenzial der Frühtherapie von Lumacaftor/Ivacaftor bei Kindern mit Mukoviszidose im Alter von 2 bis 5 Jahren homozygot für die F508del-Mutation wird auch durch die Messungen von Biomarker der exokrinen Pankreasfunktion unterstützt. Patienten mit Mukoviszidose homozygot für die F508del-Mutation weisen bereits in utero eine chronische Pankreatitis auf, welchen postnatal bei den meisten Patienten zu einer exokrinen Pankreasinsuffizienz führt (9). In der Phase 3 Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass es unter Therapie mit</p> | <p>Auf der Grundlage der Übertragung von Evidenz der Studien für Kinder im Alter von 6-11 Jahren sowie der Patienten ab 12 Jahren auf die Population der 2-5-jährigen Kinder stellt der G-BA einen Zusatznutzen von LUM/IVA für Kinder ab 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, fest. Auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein.</p> <p>Unter Berücksichtigung der nicht verfügbaren Therapiealternativen bei 2-5-jährigen Kindern, des Schweregrads der Erkrankung, des</p>   |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marcus A. Mall, Direktor der Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie mit Intensivmedizin und Mukoviszidose-Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>Lumacaftor/Ivacaftor zu einer Verbesserung der Biomarker der Pankreasfunktion (Anstieg der Pankreaselastase E1 und Abfall des Immunreaktiven Trypsinogen) kommt (3). Vergleichbare Verbesserungen der exokrinen Pankreasfunktion konnten bislang mit BSC nicht erreicht werden und sind mit symptomatischen Therapien auch nicht zu erwarten. Da von Patienten mit milden CFTR-Mutationen bekannt ist, dass der Erhalt der exokrinen Pankreasfunktion einen erheblichen günstigen Einfluß auf die Langzeitprognose der Mukoviszidose hat (6), sprechen auch diese Ergebnisse der Phase 3 Studie für einen erheblichen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor bei Kindern mit F508del homozygoter CF im Alter von 2 bis 5 Jahren.</p> | <p>progredienten Krankheitsverlaufs und des therapeutischen Ziels der Behandlung liegt trotz der vorliegenden deutlichen Limitationen der verfügbaren Evidenz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt „LCl<sub>2,5</sub>“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.</p> |

## Literaturverzeichnis

1. Elborn JS. 2016. "Cystic fibrosis". *Lancet* 388(10059):2519-2531.
2. Gentsch M, Mall MA. 2018. "Ion Channel Modulators in Cystic Fibrosis". *Chest* 154(2):383-393.
3. McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G, Liu F, Tian S, Owen CA, Stiles D, Li C, Waltz D, Wang LT, Sawicki GS. 2019. "Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study." *Lancet Respir Med.* 7(4):325-335.
4. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, Milla CE, Robinson PD, Waltz D, Davies JC; VX14-809-109 investigator group. 2017. "Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial". *Lancet Respir Med.* 5(7):557-567
5. Graeber SY, Dopfer C, Naehrlich L, Gyulumyan L, Scheuermann H, Hirtz S, Wege S, Mairbäurl H, Dorda M, Hyde R, Bagheri-Hanson A, Rueckes-Nilges C, Fischer S, Mall MA, Tümmler B. 2018. "Effects of Lumacaftor/Ivacaftor Therapy on CFTR Function in Phe508del Homozygous Patients with Cystic Fibrosis." *Am J Respir Crit Care Med.* 197(11):1433-1442
6. Hirtz S, Gonska T, Seydewitz HH, Thomas J, Greiner P, Kuehr J, Brandis M, Eichler I, Rocha H, Lopes AI, Barreto C, Ramalho A, Amaral MD, Kunzelmann K, Mall M. 2004. "CFTR Cl<sup>-</sup> channel function in native human colon correlates with the genotype and phenotype in cystic fibrosis". *Gastroenterology.* 127(4):1085-95
7. Sly, Peter D., Siobhain Brennan, Catherine Gangell, Nicholas de Klerk, Conor Murray, Lauren Mott, Stephen M. Stick, et al. 2009. "Lung Disease at Diagnosis in Infants with Cystic Fibrosis Detected by Newborn Screening." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 180 (2): 146–52.
8. Grasemann, Hartmut, and Felix Ratjen. 2013. "Early Lung Disease in Cystic Fibrosis." *The Lancet. Respiratory Medicine* 1 (2): 148–57.
9. VanDevanter, Donald R., Jennifer S. Kahle, Amy K. O'Sullivan, Slaven Sikirica, and Paul S. Hodgkins. 2016. "Cystic Fibrosis in Young Children: A Review of Disease Manifestation, Progression, and Response to Early Treatment." *Journal of Cystic Fibrosis* 15 (2): 147–57.
10. Wielpütz, Mark O., Michael Puderbach, Annette Kopp-Schneider, Mirjam Stahl, Eva Fritzsching, Olaf Sommerburg, Sebastian Ley, et al. 2014. "Magnetic Resonance Imaging Detects Changes in Structure and Perfusion, and Response to Therapy in Early Cystic Fibrosis Lung Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 189 (8): 956–65.
11. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA, Konstan MW, McColley SA, McCoy K, McKone EF, Munck A, Ratjen F, Rowe SM, Waltz D, Boyle MP; TRAFFIC Study Group; TRANSPORT Study Group. 2015. "Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR". *N Engl J Med.* ;373(3):220-31

#### 5.4 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | 03.06.2019   |
| Stellungnahme zu  | Lumacaftor/Ivacaftor / Orkambi®                    |
| Stellungnahme von | Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)               |
|---|---|
| <p>Das Ziel des vorgelegten Berichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) im Alter zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind.</p> <p>Die Bewertung betrifft das neue Anwendungsgebiet der Kinder ab 2 Jahren, für die mit dem Wirkstoff die einzig zugelassene Therapieoption besteht. Für die Population ab 12 Jahren und nachlaufend auch für die Population von 6-11 Jährigen hat der G-BA in seinen Beschlüssen einen Hinweis auf einen beträchtlichen bzw. nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (2015 und 2018).</p> <p>Als zVT wurde, wie in den vorherigen Nutzenbewertungen zu Lumacaftor/Ivacaftor Best-supportive-care, definiert als eine bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL)) unter Ausschöpfung aller möglichen diätetischen Maßnahmen, festgelegt.</p> <p>Für die Zusatznutzenbewertung liegt ergänzend zur Evidenz aus den Vorverfahren die 1-armige Zulassungsstudie VX15-809-115 vor, in der CF-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit</p> | <p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| Lumacaftor/Ivacaftor (zusätzlich zu deren Basistherapie) über 24 Wochen behandelt wurden.  |   |
| <p><u>zVT richtig umgesetzt</u></p> <p>Seitens des IQWiG wird kritisiert, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) bei der Benennung und Festlegung der zVT „Best Supportive Care“ (BSC) die Bezeichnung „bestmögliche symptomatische Therapie“ verwendet, dies jedoch nicht weiter ausführt und somit die konkreten therapeutischen Maßnahmen der G-BA-Festlegung nicht erwähne. Diese Kritik ist nicht nachvollziehbar.</p> <p>In Modul 3A verweist der pU auf alle hierfür relevanten Dokumente (finale Niederschriften zu den G-BA-Beratungsgesprächen, sowie Tragende Gründe zum Beschluss über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie zu Lumacaftor/Ivacaftor aus dem Jahr 2018), aus denen hervorgeht, dass als zVT der gesamte Wortlaut der vom G-BA festgelegten zVT herangezogen wurde: „bestmögliche patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller diätischer Maßnahmen)“.</p> | <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>[...]</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten mit CF ab 2 Jahren gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Für Patienten mit CF ab 2 Jahren stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur symptomatischen Therapie zur Verfügung. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Ceftazidim, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion, z. B. durch Physiotherapie. Bei CF erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC). Bei der Benennung von Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren für Patienten ab 2</p> |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
|   | <p>Jahren mit CF, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im CFTR-Gen sind, handelt es sich um eine redaktionelle Anpassung gegenüber der bereits in dem Verfahren zu LUM/IVA der 6-11-jährigen Kinder mit CF, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im CFTR-Gen sind bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie „bestmögliche symptomatische Therapie (BST)“. Die Behandlung mit BST ist in der klinischen Umsetzung Best-Supportive-Care gleichzusetzen. Nachfolgend wird die Bezeichnung Best-Supportive-Care gewählt.</p> <p>Bei der Studie 115 der 2-5-jährigen Kinder mit zystischer Fibrose handelt es sich um eine einarmige, offene Studie der Phase III. Alle Patientinnen und Patienten der Studie 115 erhielten LUM/IVA. Die Studie 115 unterteilt sich in zwei Phasen. In Teil A (N=12) der Studie 115 erhielten die Patientinnen und Patienten LUM/IVA über einen Zeitraum von 15 Tagen. In Teil B (N=60) der Studie 115 betrug die Behandlungsdauer mit LUM/IVA 24 Wochen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird nur Teil B der Studie 115 berücksichtigt. Die Dosierung von LUM/IVA erfolgte entsprechend der Fachinformation.</p> <p>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.</p> |
| <u>Übertragung von Evidenz prüfen und berücksichtigen</u> | Auf der Grundlage der Übertragung von Evidenz der Studien für Kinder im Alter von 6-11 Jahren sowie der Patienten ab 12 Jahren auf die  |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>Auf Seite 4 der IQWiG-Dossierbewertung wird angeführt, dass der pU aus den Ergebnissen der Studie VX15-809-115 einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet. Der pU begründet dies mit der Übertragbarkeit des vom G-BA festgestellten Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren bzw. Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren aufgrund der gleichen genetischen Grunderkrankung und Vorteilen eines frühestmöglichen kausalen Behandlungsbeginns.</p> <p>Ergänzend zu den vom IQWiG in der Dossierbewertung wiedergegebenen Argumenten beschreibt der pU im Dossier auch das Wirkprinzip von Lumacaftor/Ivacaftor, welches sich in allen Altersgruppen (2-5 Jahre, 6-11 Jahre und ab 12 Jahre) nicht unterscheidet. Daraus wird ersichtlich, dass es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine erneute Erweiterung der Indikation handelt, mit dem Ziel, CF-Patienten so früh wie möglich kausal behandeln zu können und somit die Lücke zum erweiterten Neugeborenen-Screening zu schließen.</p> <p>Die Nichtberücksichtigung weiterer Untersuchungen und Argumente (wie Verlängerungsstudie, Therapieswitch-Studie, Extrapolationsmodell zu den Auswirkungen eines frühen Therapiebeginns) begründet das IQWiG im Wesentlichen mit der Nichtverfügbarkeit von Evidenz aus RCT für die Patientenpopulation der 2- bis 5-Jährigen.</p> <p>Unabhängig vom Vorhandensein von Evidenz aus RCT liegt aber zusätzliche Evidenz vor, die auch andere Aspekte berücksichtigt</p> | <p>Population der 2-5-jährigen Kinder stellt der G-BA einen Zusatznutzen von LUM/IVA für Kinder ab 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, fest. Auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein.</p> <p>Unter Berücksichtigung der nicht verfügbaren Therapiealternativen bei 2-5-jährigen Kindern, des Schweregrads der Erkrankung, des progredienten Krankheitsverlaufs und des therapeutischen Ziels der Behandlung liegt trotz der vorliegenden deutlichen Limitationen der verfügbaren Evidenz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt „LCl<sub>2,5</sub>“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.</p> |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>als die, die in RCT untersucht wurden. Diese sollte in jedem Fall – und insbesondere unter Berücksichtigung der dem G-BA bekannten arzneimittelrechtlichen Beschränkungen zur Durchführung von klinischen Studien mit Minderjährigen – im Bewertungsverfahren auch berücksichtigt werden.</p> <p>Der G-BA hat in der Vergangenheit die in § 5 Absatz 5a der AM-NutzenV enthaltene Regelung genutzt, die Möglichkeit der Übertragbarkeit von Evidenz im Rahmen von pädiatrischen Indikationserweiterungen anzuwenden, wenn dies wissenschaftlich begründbar ist. Dies wäre auch vorliegend geboten, da in Bezug auf die in Rede stehenden pädiatrische Population u. a. von einem vergleichbaren Erkrankungsbild und einen vergleichbaren Wirkmechanismus der Intervention auszugehen ist.</p> |   |
|  |   |

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

## Literaturverzeichnis

**5.5 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V. und Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V.**

|                   |  |
|-------------------|--|
| Datum             | 24. Mai 2019   |
| Stellungnahme zu  | Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)  |
| Stellungnahme von | <p>Dr. med. Olaf Eickmeier<br/> Oberarzt<br/> Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin<br/> Universitätsklinikum Frankfurt a.M.<br/> Johann Wolfgang Goethe-Universität<br/> Allergologie, Pneumologie &amp; Mukoviszidose<br/> Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main<br/> olaf.eickmeier@kgu.de<br/> für den Vorstand der<br/> Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V.</p> <p>sowie</p> <p>PD Dr. Anna-Maria Dittrich<br/> Oberärztin, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin,<br/> Kinderpneumologin<br/> Päd. Pneumologie, Allergologie und Neonatologie<br/> Medizinische Hochschule Hannover<br/> Carl-Neuberg-Str. 1<br/> 30625 Hannover<br/> <a href="mailto:Dittrich.anna-maria@mh-hannover.de">Dittrich.anna-maria@mh-hannover.de</a><br/> für den Vorstand der Forschungsgemeinschaft<br/> Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V.</p> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Olaf Eickmeier (Vorstand AGAM) und PD Dr. Anna-Maria Dittrich (Vorstand FGM)

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)               |
|---|---|
| <p><i>Voranstellen möchten wir, dass diese Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG für Orkambi® für 2-5jährige Patienten mit CF mit dF508 homozygoter Mutation durch die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte und die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose im Mukoviszidose e.V., gemeinschaftlich konsentiert wurde und stellvertretend für die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im und die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose im Mukoviszidose e.V. eingereicht wird.</i></p> <p><i>Weiterhin möchten wir voranstellen, dass wir durchaus eine kritische Nutzenbewertung des obigen Medikaments in der beurteilten Altersgruppe fordern, die Wirkung, Nutzen und Therapiekosten berücksichtigen sollte, inklusive der Durchführung doppelt-verblindeter, placebo-kontrollierter klinischer Studien in dieser Altersgruppe. Unsere kritische Herangehensweise an die Verordnung der CFTR-Modulatoren spiegelt sich auch darin wider, dass Mitglieder unseres Gremiums, einen Algorithmus zum Einsatz von Orkambi® entwickelt und zur deutschen Mukoviszidose Jahrestagung 2015 vorgestellt haben.</i></p> <p><i>Die in der klinischen Versorgung und klinischen Forschung mit der Mukoviszidose befassten Ärzte widersprechen allerdings dem Gutachten des IQWiG, das dem CFTR-Modulator Orkambi® in der Altersgruppe der 2-5-jährigen CF Patienten generell einen Zusatznutzen aufgrund von fehlender Evidenz abspricht. Aufgrund unserer klinischen und wissenschaftlichen Erfahrung mit Orkambi® seit vielen Jahren und nun auch seit Februar 2019 in der Altersgruppe 2-5 Jahre, möchten wir unseren Widerspruch zur Auffassung des IQWiG näher erläutern und im Folgenden einige Punkte der IQWiG-Bewertung</i></p> | <p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Dr. Olaf Eickmeier (Vorstand AGAM) und PD Dr. Anna-Maria Dittrich (Vorstand FGM)

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <i>aufgreifen.</i>  |  |
| <p><i>Anmerkung zu:</i><br/>           „Zusatznutzens durch den G-BA basierte auf dem Endpunkt Lung Clearance Index (LCI)<sub>2,5</sub>, den der G-BA selbst als nicht validen Surrogatendpunkt eingestuft hat. Abgesehen davon, dass für Kinder zwischen 2 und 5 Jahren keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt zur Vergleichstherapie vorliegen, sind die Ergebnisse zu Lumacaftor/Ivacaftor aus der 1-armigen Studie VX15-809-115 zu diesem Endpunkt nicht verwertbar, da ein sehr hoher Anteil der Kinder in der Auswertung nicht berücksichtigt wurde, nämlich 54 % der über 3-Jährigen, bei denen LCI<sub>2,5</sub> im Rahmen einer Substudie gemessen wurde.“</p> <p><i>Kommentar:</i><br/> <i>Die nicht-Berücksichtigung der Kinder in der o.g. Studie ist Ausdruck für die hohen Qualitätsanforderungen, die an die LCI Messung gestellt werden. Die Zentren, die an solchen Studien teilnehmen, messen mit einer von der European Society for Cystic Fibrosis (ECFS) zertifizierten Methode und diese verlangt den Ausschluss von Messungen, die nicht hohen Qualitätsstandards genügen, da sie keine hinreichende Validität zeigen.</i><br/> <i>In der untersuchten Altersklasse ist die Messung einer Lungenfunktion generell eine große Herausforderung, die unter Qualitätskriterien, die klinischen Studien genügen müssen, immer zum Ausschluss eines substantiellen Teils der Messungen führt. Dies begründet sich insbesondere in der fehlenden Mitarbeit der Kinder bei der konventionellen Spirometrie (FEV1). Die Spirometrie ist u.a. aus diesem Grund für klinische Studien in diesem Alter nicht geeignet. Weiterhin ist der Gesundheitszustand der CF Patienten in der zu untersuchenden</i></p> | <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes von Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA). LUM/IVA ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind.</p> <p>Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellten Daten für die Nutzenbewertung ist keine Aussage bezüglich des Verlaufs der Erkrankung von 2-5-jährigen Kindern unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care möglich.</p> <p>Der mit Beschluss vom 2. August 2018 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Surrogatendpunkt Lung Clearance Index (LCI<sub>2,5</sub>) der Morbidität bestimmt. Auch für die Studie 115 der Kinder im Alter von 2-5 Jahren konnte für den Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> die gleiche Effektrichtung von Baseline zu Woche 24 gezeigt werden. Der LCI<sub>2,5</sub> wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCI<sub>2,5</sub> ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem</p> |

Stellungnehmer: Dr. Olaf Eickmeier (Vorstand AGAM) und PD Dr. Anna-Maria Dittrich (Vorstand FGM)

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p><i>Altersgruppe inzwischen so gut, dass die Sensitivität der konventionellen Spirometrie nicht mehr ausreicht, um Unterschiede durch therapeutische Interventionen festzustellen.</i></p> <p><i>Im Unterschied zur Spirometrie ist die Gasauswaschmethode (LCI) eine sehr gute Möglichkeit, die Veränderungen der kleinen Atemwege zu messen und ist sehr sensitiv. Unterschiede durch zunehmenden Krankheitsprogress und Therapieansprechen sind mit dieser Meßmethode auch in der hier betrachteten Altersgruppe zu detektieren. Verschiedene LCI-zertifizierte europäische und internationale Zentren, die diese Messungen unter sehr hohen Qualitätsanforderungen durchführen, kommen daher zu dem Schluss, dass der LCI u.a. auch aufgrund einer hohen Anzahl von qualitativ hochwertigen Veröffentlichungen ein valider Parameter ist, um Lungenfunktion bei CF Patienten im Vorschulalter, d.h. dem hier untersuchten Alter zu messen und therapeutische Interventionen zu evaluieren. [1-6] Dennoch müssen unter den strengen Qualitätsanforderung in einer klinischen Studie, der überhaupt nur wenige große CF Zentren weltweit genügen können (s. Kommentar weiter unten), in dieser Altersgruppe regelhaft auch LCI Messung ausgeschlossen werden, um zu validen, belastbaren Ergebnissen zu kommen.</i></p> <p><i>In der o.g. Studie konnte der LCI<sub>2,5</sub> um 0,58 Punkte abgesenkt werden [7]. Dies ist unseres Erachtens klinisch relevant, da der LCI in dieser Altersklasse im Verlauf eher ansteigend ist. [3] In anderen Studien, die verblindet und placebo-kontrolliert durchgeführt wurden, waren Absenkungen in dieser Größenordnung zudem auch bei geringen Fallzahlen statistisch signifikant. [4] Hierzu verweisen wir auch auf die Entscheidung des G-BA zum Nutzen des LCI<sub>2,5</sub> in der Bewertung des Zusatznutzens von Orkambi® bei Patienten mit Mukoviszidose zwischen 6 und 11 Jahren:</i></p> | <p>Hintergrund wird der LCI<sub>2,5</sub> als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Es fehlen Langzeitdaten für den LCI<sub>2,5</sub> und die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, ist eingeschränkt.</p> <p>Der mit Beschluss vom 2. Juni 2016 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care) im Endpunkt pulmonale Exazerbationen bestimmt. Sowohl in der Studie 115 der 2-5-jährigen Kinder als auch in der Studie 109 der 6-11-jährigen Kinder wurde jeweils festgestellt, dass pulmonale Exazerbationen bei der sehr jungen Patientenpopulation (2-5 Jahre und 6-11 Jahre), die noch relativ wenige Symptome aufweist, keine häufig auftretenden Ereignisse darstellen.</p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt sowie auf Basis der Studiendaten der Studie für 2-5-jährige Kinder, die gegenüber den Ergebnissen der Studie der 6-11-jährigen Kinder sowie der Studien der Patientinnen und Patienten <math>\geq 12</math> Jahre weitestgehend gleichgerichtete Effekte aufweist und angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapien für die drei Populationen, wird von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens des Endpunktes „LCI<sub>2,5</sub>“ von der Population der 6-11-jährigen Kinder auf die Population der 2-5-jährigen Kinder ausgegangen, der aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten in seinem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.</p> |

Stellungnehmer: Dr. Olaf Eickmeier (Vorstand AGAM) und PD Dr. Anna-Maria Dittrich (Vorstand FGM)

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p><i>„Da das Ziel einer Therapie bei dieser jungen Patientengruppe die Verlangsamung der Erkrankungsprogression ist, wird der Endpunkt LCl<sub>2,5</sub> als diagnostischer und möglicher prognostischer Parameter zur klinischen Messung des Krankheitsverlaufes im Frühstadium der zystischen Fibrose angesehen. Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung wird bei der Bewertung des Zusatznutzens bei der vorliegenden Patientenpopulation, bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, dem Therapieziel der Verlangsamung der Progression besondere Bedeutung zugemessen. Zudem ist zu berücksichtigen, dass bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen in der vorliegenden Indikation ein Vorteil für Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen gezeigt werden konnte. Aufgrund der weitgehend fehlenden Symptomatik bei den Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren erscheint es schwierig, diesen Vorteil zu zeigen. Aus Sicht des G-BA kann diesbezüglich der Lungenfunktionsparameter LCl<sub>2,5</sub> für die Ableitung eines Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab 6 Jahren im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie herangezogen werden. In Anbetracht der dargelegten Unsicherheiten und der Limitationen in der Beurteilung der unmittelbaren Bedeutung des festgestellten Effektes, lässt sich das Ausmaß des Vorteils für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren.“</i></p> <p><i>Uns erscheint in diesem Zusammenhang nicht erklärlich, wieso das IQWiG sich aktuell bei Bewertung einer sehr ähnlichen Fragestellung der vormals getroffenen Entscheidung nicht anschließen kann.</i></p> | <p>Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.</p> <p>Auf der Grundlage der Übertragung von Evidenz der Studien für Kinder im Alter von 6-11 Jahren sowie der Patienten ab 12 Jahren auf die Population der 2-5-jährigen Kinder stellt der G-BA einen Zusatznutzen von LUM/IVA für Kinder ab 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, fest. Auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein.</p> <p>Unter Berücksichtigung der nicht verfügbaren Therapiealternativen bei 2-5-jährigen Kindern, des Schweregrads der Erkrankung, des progredienten Krankheitsverlaufs und des therapeutischen Ziels der Behandlung liegt trotz der vorliegenden deutlichen Limitationen der verfügbaren Evidenz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt „LCl<sub>2,5</sub>“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.</p> |
| <p>Anmerkung zu:<br/>„Die Übertragbarkeit erscheint umso fraglicher, je größer der</p>   | <p>Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von LUM/IVA bei Kindern ab 2 Jahren weisen gegenüber den Ergebnissen der Studien</p>   |

Stellungnehmer: Dr. Olaf Eickmeier (Vorstand AGAM) und PD Dr. Anna-Maria Dittrich (Vorstand FGM)

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>Altersunterschied zwischen der zu untersuchenden Population und der Population, von der übertragen werden soll, ist. Damit erscheinen Daten zu Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren für eine Übertragung auf Kinder zwischen 2 und 5 Jahren noch weniger geeignet als solche von Kindern zwischen 6 und 11 Jahren.</p> <p><i>Kommentar:</i><br/> <i>Wir widersprechen hier, da es sich bei Orkambi® um ein Präparat handelt, was den Basisdefekt (CFTR-Kanalfunktion) adressiert, der altersunabhängig ab Geburt zu einer kontinuierlich progredienten, schließlich lebenslimitierenden Erkrankung führt. Dies ist hinreichend in Studien belegt. Es ist nicht davon auszugehen, dass ein Medikament, das den Basisdefekt der Erkrankung gezielt moduliert, in einem jüngeren Alter den identischen Basisdefekt, der altersunabhängig ab Geburt vorliegt, nicht modulieren kann.</i></p> <p><i>Kinder mit Mukoviszidose in dem hier zu betrachtenden Alter zeigen durchaus Veränderungen durch die gestörte Funktion des CFTR-Kanals [5-8]. Allerdings sind diese Veränderungen mit herkömmlichen Verfahren, wie konventionellen, spirometrischen Lungenfunktionsuntersuchungen, Lebensqualitätsfragebögen oder gar Mortalität nicht oder nicht in dem für Studien üblichen Zeitraum zu adressieren. Stark invasive Untersuchungen, wie z.B. Gewebeentnahmen können diese frühen Veränderungen darstellen. Dieses Vorgehen ist ethisch im Rahmen von Studien jedoch nicht vertretbar, weshalb in den letzten Jahren neue Meßverfahren, wie Auswaschlungenfunktionsuntersuchungen (LCI) oder MRT entwickelt wurden, die das Potential haben frühe Krankheitsveränderungen und Therapieeffekte, u.a. von CFTR-Modulatoren aufzeigen können [3,4, 9, 10].</i></p> | <p>für die Population der 6-11-jährigen Kinder und der Patientinnen und Patienten <math>\geq 12</math> Jahre weitestgehend dieselbe Effektrichtung auf.</p> <p>In der Studie 115 der 2-5-jährigen Kinder traten unter der Behandlung mit LUM/IVA keine Todesfälle auf.</p> <p>Für den Endpunkt forciertes Einsekundenvolumen (FEV<sub>1</sub> %) konnte in der Studie 115 kein statistisch signifikanter Unterschied von LUM/IVA gegenüber Baseline festgestellt werden. Für den Endpunkt Lung Clearance Index (LCI<sub>2,5</sub>; absolute Veränderung) zeigte sich auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied von LUM/IVA gegenüber Baseline (MWD [95%-KI]: -0,58 [-1,17; 0,02]; p=0,056). In einer Teilpopulation der 2-5-jährigen Kinder mit einem Körpergewicht <math>\geq 14</math> kg konnte für LUM/IVA für den Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> ein statistisch signifikanter Vorteil zu Woche 24 gegenüber Baseline festgestellt werden (MWD [95%-KI]: -0,76 [-1,45; -0,08]; p=0,032). In der Studie 115 wurde sowohl der BMI als auch der BMI-z-Score als Endpunkt erhoben. 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 und wird im Gegensatz zum BMI als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Entwicklungsstörungen in pädiatrischen Patienten mit zystischer Fibrose erachtet. In der Studie 115 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied von LUM/IVA gegenüber Baseline (MWD [95%-KI]: 0,29 [0,14; 0,45]; p&lt;0,001), es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit die gezeigte Verbesserung im BMI-z-Score auf das zunehmende Alter und Entwicklung der Patienten zurückzuführen ist.</p> <p>Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. In der Studie</p> |

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p><i>Darüber hinaus erscheinen weitere Meßmethoden geeignet, die Effekte der CFTR Modulation einschätzen, die in den bisherigen Studien zum Prüfpräparat Orkambi® auch untersucht wurden:</i></p> <p><i>Der Schweißtest konnte bei den Patienten in der o.g. Studie [5], aber auch in Studien mit der hier betrachteten Prüfsubstanz Orkambi®, die Placebo kontrolliert waren [10], signifikant gesenkt werden und stellt einen Surrogatparameter dar, der altersunabhängig reagiert, so dass zu erwarten ist, dass die hier zu betrachtende Prüfsubstanz auch in der jüngeren Altersgruppe wirken wird. Auffällig war in diesem Vergleich zudem die stärkere Absenkung des Schweisschlorids in der Studie mit den jüngeren Kindern [5] im Vergleich zu älteren Kindern [10], was darauf hinweisen könnte, dass die Effekte der CFTR-Modulation durch Orkambi® bei jüngeren Patienten sogar wirkungsvoller sind. Neuere Untersuchungen zeigen zudem, dass die Höhe des Schweisschlorids eine signifikante Korrelation mit der Mortalität für den in dieser Prüfung eingeschlossenen Genotyp dF508/dF508 zeigt [11], so dass bei einer Verbesserung vom 31.7 mmol/l von einer verbesserten Funktion des CFTR-Proteins auszugehen ist, die sich langfristig, in einer reduzierten Mortalität widerspiegeln wird.</i></p> <p><i>Ein weiterer Beleg, dass es durch das zu betrachtende Medikament gelingt, den Basisdefekt effektiv zu behandeln, ist die sehr deutliche und signifikante Absenkung von Stressmarkern der Bauchspeicheldrüse (IRT) und der deutliche und signifikante Anstieg der für die exokrine Pankreasfunktion wichtigen Pankreaselastase. [5] Einige dieser Patienten, die so früh therapiert wurden, konnten unter dieser Therapie als pankreassuffizient eingestuft werden. Nach Absetzen der Medikation wurden diese Patienten in Week 26 erneut</i></p> | <p>115 traten 25 pulmonale Exazerbationen pro 29 Patientenjahre unter der Behandlung mit LUM/IVA auf. Aus der Studie ist ersichtlich, dass pulmonale Exazerbationen bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren nicht sehr häufig auftretende Ereignisse darstellen.</p> <p>In der Studie 115 traten 4 Hospitalisierungen aufgrund CF pro 29 Patientenjahre auf.</p> <p>Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 115 nicht untersucht. Unerwünschte Ereignisse traten in der Studie 115 bei 59 Patienten (98,3 %) auf, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erlitten 4 Patienten (6,7 %), schwere unerwünschte Ereignisse (≥ Grad 3) traten bei 5 Patienten (8,3 %) auf. Insgesamt 3 Patienten (5,0 %) brachen die Behandlung mit LUM/IVA aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.</p> <p>Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellten Daten für die Nutzenbewertung ist keine Aussage bezüglich des Verlaufs der Erkrankung von 2-5-jährigen Kindern unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care möglich.</p> <p>Der mit Beschluss vom 2. August 2018 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Surrogatendpunkt Lung Clearance Index (LCI<sub>2,5</sub>) der Morbidität bestimmt. Auch für die Studie 115 der Kinder im Alter von 2-5 Jahren konnte für den Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> die gleiche Effektrichtung von Baseline zu Woche 24 gezeigt werden. Der LCI<sub>2,5</sub> wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie kann nicht die</p> |

Stellungnehmer: Dr. Olaf Eickmeier (Vorstand AGAM) und PD Dr. Anna-Maria Dittrich (Vorstand FGM)

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p><i>pankreasinsuffizient. Diese Daten belegen eindeutig, dass Orkambi® auch auf die gastrointestinale Situation einen positiven Effekt hat. Unsere eigenen Erfahrungen bei Patienten &gt; 6 Jahre zeigen, dass die Wirkungen von Orkambi® auf den Surrogatparameter BMI altersabhängig sind, i.S. einer stärkeren Verbesserung durch Orkambi®, je jünger die Patienten. Schon lange ist bekannt, dass der BMI mit dem Überlegen unserer Patienten korreliert. Wir sehen in diesem Zusammenhang die Pankreaselastase daher als sehr wichtigen Surrogatparameter.</i></p> <p><i>Ein möglichst frühes Eingreifen in das Fortschreiten dieser schweren Erberkrankung macht medizinisch außerordentlich Sinn, um strukturelle Schäden in den Organen zu verhindern. Dies zeigt sich auch in der gut bekannten Tatsache, dass eine initial schlechtere Lungenfunktion im Kindesalter, ein wichtiger Prädiktor für eine weitere Verschlechterung darstellt. [12. Die Best-supportive-Care der Mukoviszidose [13] beinhaltet bisher ausschließlich symptomatische Therapieansätze, die die Krankheitsprogress schlechter adressieren, als die hier zu betrachtenden CFTR-Modulatoren, die den Basisdefekt der Mukoviszidose behandeln und die daher eher als symptomatische Therapieansätze geeignet sind, den Krankheitsverlauf nachhaltig zu verändern. Durch Therapie des Basisdefekts werden daher Morbidität und Mortalität effektiver reduziert werden können, schließlich aber auch krankheitsrelevante ökonomische Kosten beeinflusst werden. So werden z.B. die in der CF-Therapie zentralen inhalativen Antibiotika, die einen beträchtlichen Kostenfaktor darstellen, erst bei Patienten benötigt, die eine chronische Besiedlung mit typischen Bakterien aufzeigen. Diese chronische Besiedlung wird durch strukturelle Schäden der Lunge begünstigt, so dass frühe Therapien, die strukturelle Schädigungen verhindern oder verlangsamen können, durchaus</i></p> | <p>Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCI<sub>2,5</sub> ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCI<sub>2,5</sub> als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Es fehlen Langzeitdaten für den LCI<sub>2,5</sub> und die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, ist eingeschränkt.</p> <p>Der mit Beschluss vom 2. Juni 2016 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care) im Endpunkt pulmonale Exazerbationen bestimmt. Sowohl in der Studie 115 der 2-5-jährigen Kinder als auch in der Studie 109 der 6-11-jährigen Kinder wurde jeweils festgestellt, dass pulmonale Exazerbationen bei der sehr jungen Patientenpopulation (2-5 Jahre und 6-11 Jahre), die noch relativ wenige Symptome aufweist, keine häufig auftretenden Ereignisse darstellen.</p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt sowie auf Basis der Studiendaten der Studie für 2-5-jährige Kinder, die gegenüber den Ergebnissen der Studie der 6-</p> |

Stellungnehmer: Dr. Olaf Eickmeier (Vorstand AGAM) und PD Dr. Anna-Maria Dittrich (Vorstand FGM)

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p><i>geeignet sind, die Notwendigkeit dieser kostenintensiven Therapeutika hinauszuzögern.</i></p> <p><i>In diesem Zusammenhang verweisen wir außerdem auf das Ziel des 2016 flächendeckend in Deutschland eingeführten Neugeborenencreening [14]. Durch das Neugeborenencreening, das die Diagnosestellung des überwiegenden Teils der Mukoviszidosepatienten in den ersten 8 Wochen des Lebens ermöglichen soll, soll sichergestellt werden, dass die Patienten Zugang zu den empfohlenen CF-typischen Therapien erhalten, damit durch eine frühzeitige, möglichst effektive Therapie, Morbidität, Mortalität und krankheitsbedingte Folgekosten reduziert werden können. Es ist in diesem Zusammenhang nicht nachvollziehbar, dass therapeutische Ansätze, wie die CFTR-Modulation, die sehr viel proximaler in den Krankheitsmechanismus eingreifen als symptomatische Therapien und somit das Potential haben, diese Ziele in besonderem Maße zu beeinflussen, den jüngeren Patienten nicht zu Verfügung stehen sollen.</i></p> | <p>11-jährigen Kinder sowie der Studien der Patientinnen und Patienten <math>\geq 12</math> Jahre weitestgehend gleichgerichtete Effekte aufweist und angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapien für die drei Populationen, wird von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens des Endpunktes „LCl<sub>2,5</sub>“ von der Population der 6-11-jährigen Kinder auf die Population der 2-5-jährigen Kinder ausgegangen, der aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten in seinem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.</p> <p>Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.</p> |
| <p>Anmerkung zu:<br/>„Die Ableitung eines Zusatznutzens auf Basis von 1-armigen Studien wäre nur im Falle von sehr großen (dramatischen) Effekten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Hierfür wären allerdings Daten aus Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich. Diese legt der pU nicht vor. Auch zeigen sich in der 1-armigen Studie VX15-809-115 keine derart dramatischen Ergebnisse, welche die Ableitung eines Zusatznutzens ohne Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie rechtfertigen könnten.“</p> <p>Kommentar:<br/><i>Im Hinblick auf die Bewertung der o.g. Studie möchten wir zunächst auf den in der Studie darstellbaren On-Off Effekt hinweisen. Jeder Patient</i></p>  | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>   |

Stellungnehmer: Dr. Olaf Eickmeier (Vorstand AGAM) und PD Dr. Anna-Maria Dittrich (Vorstand FGM)

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p><i>war stellte hier seine eigene Kontrolle dar.</i></p> <p><i>Studien, wie sie vom IQWiG gefordert werden, d.h. doppelt-verblindete, placebo-kontrollierte Studien, sind auch aus unserer Sicht trotz des positiven on-off Effekts notwendig, auch in der hier beantragten Altersgruppe. Die Erteilung der Zulassung des Arzneimittels durch sowohl FDA, wie auch EMA allein aufgrund von Sicherheitsdaten, die in einer nicht placebo-kontrollierten Studie erhoben wurden (VX15-809-115), sind aus unserer Sicht nicht geeignet, das tatsächliche Ausmaß von Nebenwirkungen und noch weniger die Wirksamkeit zu erfassen, insbesondere in dieser jungen Altersgruppe. Diese Praxis ist aus unserer Sicht daher bedauerlich und nicht geeignet unseren Patienten die besten neuen Therapiemodalitäten zur Verfügung zu stellen.</i></p> <p><i>Dramatische Ereignisse, wie vom IQWiG angemerkt, sind in der untersuchten Gruppe in dem für klinische Studien üblichen Zeitrahmen von maximal mehreren Jahren nicht zu erwarten, da der gesundheitliche Gesamtzustand von Kindern zwischen 2 und 5 Jahren mit Mukoviszidose in Deutschland aktuell erfreulich gut ist, so dass, wenn überhaupt geringe Veränderungen oder eine Verlangsamung der bekanntermaßen progredient fortschreitenden Erkrankung erwartet werden können. Daher sind (s.o.) placebo-kontrollierte Studien besonders wichtig, um die Wirksamkeit darstellen zu können. Solche Studien stellen in dieser Altersgruppe allerdings eine große Herausforderung dar. Dies liegt u.a. am Aufwands, den klinische Studien mit dieser noch wenig führbaren, nur mässig kooperativen Patientengruppe, unabhängig von der Grunderkrankung, bedeuten. Der gute Gesundheitszustand von Patienten mit Mukoviszidose in diesem jungen Alter bedingt zudem, dass die Meßverfahren, die ausreichend sensitiv und damit möglicherweise geeignet sind, Veränderungen durch</i></p> |   |

Stellungnehmer: Dr. Olaf Eickmeier (Vorstand AGAM) und PD Dr. Anna-Maria Dittrich (Vorstand FGM)

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p><i>eine zusätzliche Therapie darzustellen, sehr aufwendig anzuwenden sind. Weiterhin wurden diese Meßverfahren erst in den letzten Jahren gezielt entwickelt, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass herkömmliche Meßverfahren, wie z.B. FEV1 nicht mehr geeignet sind, bei jungen Patienten mit Mukoviszidose Veränderungen aufzuzeigen, da ihr Gesundheitszustand zu gut ist. Aus der rezenten Entwicklung ergibt sich zudem, dass bisher nur wenige Studien vorliegen, um den Wert dieser neuen Meßverfahren in der Einschätzung der Prognose der Patienten zu erfassen. [2, 4] Diese neuartigen Meßverfahren können nur in wenigen Zentren weltweit mit einem ausreichend hohem Qualitätsstandard, multizentrisch durchgeführt werden, um neuartige Therapieverfahren bei Mukoviszidose in der hier adressierten Altersgruppe zu evaluieren. Bei einer seltenen Erkrankung, wie Mukoviszidose ist für die mutationsspezifische Rekrutierung, wie sie für die Evaluation von CFTR-Modulatoren notwendig ist, daher ein gewisser Zeitraum notwendig, um eine ausreichende Patientenzahl zu rekrutieren, an denen man theoretisch die geringen Veränderungen durch einen CFTR-Modulator durch die sensitiven Meßverfahren darzustellen.</i></p> <p><i>Aktuell wird in Deutschland eine Placebo-kontrollierte-doppelt-verblindete Studie mit dem Prüfpräparat in dieser Altersgruppe durchgeführt (VX16-809-121). Die Rekrutierung für diese Studie ist allerdings noch nicht abgeschlossen. Wir empfehlen daher eine Reevaluation des Zusatznutzens nach Abschluss dieser Studie.</i></p> | <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat im Stellungnahmeverfahren angegeben, dass derzeit die Rekrutierung für die randomisierte, kontrollierte Studie VX15-809-121 (LUM/IVA vs. Placebo) für 2-5-jährige Kinder mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR Gen sind, läuft. Die finalen Ergebnisse der Studie werden im Mai 2021 erwartet.</p> <p>Diese finalen Ergebnisse der Studie VX15-809-121 sind auch für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V relevant. Um diese relevanten Daten zu der Behandlung mit LUM/IVA zu patientenrelevanten</p> |

Stellungnehmer: Dr. Olaf Eickmeier (Vorstand AGAM) und PD Dr. Anna-Maria Dittrich (Vorstand FGM)

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
|  | <p>Endpunkten bewerten zu können, wird eine Befristung der Geltungsdauer dieses Beschlusses bis zum 1. Oktober 2021 als hinreichend erachtet.</p> <p>Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von LUM/IVA erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von LUM/IVA einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von LUM/IVA aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.</p> |
|  |  |
| <p><b>Zusammenfassend:</b><br/> <i>Wir können eine kritische Diskussion der Studiendaten durch das IQWiG nachvollziehen, widersprechen aber der abschließenden Bewertung: „Zusatznutzen nicht belegt“. Auch wenn die klinisch tätigen Ärzte eine limitierte Erfahrung mit Lumacaftor/ Ivacaftor (Orkambi®) in der Altersklasse 2- 5 Jahre vorweisen können, so sind aktuell an vielen Zentren in Deutschland CF Patienten in dieser Altersgruppe behandelt (in Studien und außerhalb von Studien). Behandlungserfolge in Bezug auf die Lungenfunktion (LCI) und den Ernährungszustand sind hier nachweisbar. Es wäre nicht zu verstehen, warum bei einer chronisch fortschreitenden und tödlichen Erkrankung eine Therapie erst zum Einsatz kommen würde, wenn sich Lungenfunktion und</i></p> | <p>Auf der Grundlage der Übertragung von Evidenz der Studien für Kinder im Alter von 6-11 Jahren sowie der Patienten ab 12 Jahren auf die Population der 2-5-jährigen Kinder stellt der G-BA einen Zusatznutzen von LUM/IVA für Kinder ab 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, fest. Auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein.</p> <p>Unter Berücksichtigung der nicht verfügbaren Therapiealternativen bei 2-5-jährigen Kindern, des Schweregrads der Erkrankung, des progredienten Krankheitsverlaufs und des therapeutischen Ziels der Behandlung liegt trotz der vorliegenden deutlichen Limitationen der</p>   |

Stellungnehmer: Dr. Olaf Eickmeier (Vorstand AGAM) und PD Dr. Anna-Maria Dittrich (Vorstand FGM)

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p><i>Ernährungszustand so verschlechtert haben, dass Therapieeffekte mit Werkzeugen nachweisbar sind, die sich in der Altersklasse 2-5 J nicht bewährt haben. Hier weisen wir auch auf den beträchtlichen Zusatznutzen hin, den Orkambi® in der Altersklasse &gt; 12 Jahre erhalten hat.</i></p> <p><i>Wir empfehlen dem GBA der Dossierbewertung des IQWiG nicht zu folgen.</i></p> | <p>verfügbaren Evidenz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt „LCI<sub>2,5</sub>“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.</p> |

## Literaturverzeichnis

- (1) Aurora, P., P. Gustafsson, A. Bush, A. Lindblad, C. Oliver, C. E. Wallis, and J. Stocks. 2004. "Multiple Breath Inert Gas Washout as a Measure of Ventilation Distribution in Children with Cystic Fibrosis." *Thorax* 59 (12): 1068–73.
- (2) Fuchs, Susanne I., Monika Gappa, Johannes Eder, Karin M. Unsinn, Gratiana Steinkamp, and Helmut Ellemunter. 2014. "Tracking Lung Clearance Index and Chest CT in Mild Cystic Fibrosis Lung Disease over a Period of Three Years." *Respiratory Medicine* 108 (6): 865–74.
- (3) Stahl M. et al. Comparison of Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 195(3):349-359.
- (4) Stahl M, Wielpütz MO, Ricklefs I, Dopfer C, Barth S, Schlegtendal A, Graeber SY, Sommerburg O, Diekmann G, Hüsing J, Koerner-Rettberg C, Nährlich L, Dittrich AM, Kopp MV, Mall MA. Preventive Inhalation of Hypertonic Saline in Infants with Cystic Fibrosis (PRESIS). A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med* 15;199(10):1238-1248
- (5) Gustafsson, P. M., P. Aurora, and A. Lindblad. 2003. "Evaluation of Ventilation Maldistribution as an Early Indicator of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis." *Eur Resp J*. 22 (6): 972–79.
- (6) Ramsey KA, Rosenow T, Turkovic L, et al. Lung Clearance Index and Structural Lung Disease on Computed Tomography in Early Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 193: 60-7.
- (7) McNamara, John J, Susanna A McColley, Gautham Marigowda, Fang Liu, Simon Tian, Caroline A Owen, David Stiles, et al. "Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Children Aged 2–5 Years with Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR: An Open-Label Phase 3 Study." *Lancet Respir Med*. 7(4):325-335
- (8) VanDevanter, Donald R., Jennifer S. Kahle, Amy K. O'Sullivan, Slaven Sikirica, and Paul S. Hodgkins. 2016. "Cystic Fibrosis in Young Children: A Review of Disease Manifestation, Progression, and Response to Early Treatment." *J Cys Fib*. 15 (2): 147–57.
- (9) Nagle, S., A. S. Brody, J. Woods, K. M. Johnson, L. Wang, G. Marigowda, D. Waltz, J. Goldin, F. Ratjen, and C. Hug. 2017. "P254 Feasibility of Ultrashort Echo Time (Ute) Mri to Evaluate the Effect of Lumacaftor/Ivacaftor Therapy in Children with Cystic Fibrosis (Cf) Homozygous for F508del." *Thorax* 72 (Suppl 3): A221–A221.
- (10) Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, Milla CE, Robinson PD, Waltz D, Davies JC; VX14-809-109 investigator group. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 5(7):557-567.
- (11) Espel JC, Palac HL, Bharat A, et al. The relationship between sweat chloride levels and mortality in cystic fibrosis varies by individual genotype. *J Cyst Fibros*. 2018; 17: 34-42.
- (12) van Horck M, van de Kant K, Winkens B, Wesseling G, Gulmans V, Hendriks H, van der Grinten C, Jöbsis Q, Dompeling E. Risk factors for lung disease progression in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 7;51(6).
- (13) Castellani, Carlo, Alistair J. A. Duff, Scott C. Bell, Harry G. M. Heijerman, Anne Munck, Felix Ratjen, Isabelle Sermet-Gaudelus, et al. 2018. "ECFS Best Practice Guidelines: The 2018 Revision." *J Cys Fib*. 17 (2): 153–78.
- (14) Pressemitteilung des G-BA: Screening auf Mukoviszidose für Neugeborene beschlossen (20 Aug 2015)  
<https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/585/>

## 5.6 Stellungnahme der Universitätsmedizin Mainz

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 05.06.2019  |
| Stellungnahme zu  | Lumacaftor/Ivacaftor ( Orkambi) für Kinder 2-5  |
| Stellungnahme von | Dr.med. Krystyna Poplawska<br>Universitätsmedizin Mainz<br>Zentrum für Kinder-und Jugendmedizin |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr.med. Krystyna Poplawska, Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kinder-und Jugendmedizin

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)               |
|-----------------|--|---|
|                 | <p><u>Einleitung:</u></p> <p>Das Kombinationspräparat aus 200mg Lumacaftor und 125mg Ivacaftor steht in Deutschland seit dem 30.11.2015 zur Behandlung von p.Phe508del homozygoten, an Mukoviszidose (zystischen Fibrose) erkrankten Patienten, ab dem Alter von 12 Jahren zur Verfügung. Seit Februar 2018 gilt die Zulassung (Kombinationspräparat aus 100 mg Lumacaftor und 125 mg Ivacaftor) für Kinder ab 6 Jahren und seit Anfang dieses Jahres auch für die jüngeren CF-Patienten bereits ab 2 Jahren. Ausschlaggebend für diese Zulassung waren die Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden und plazebokontrollierten Studie VX14-809-109, welche nach 24 Wochen eine signifikante Besserung der Ventilationshomogenität der Lunge (gemessen als Lung Clearance Index) in der mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Gruppe nachweisen konnte<sup>1</sup>. Die Erweiterung der Zulassung für die Kinder im Alter von 2-5 Jahren ist zustande gekommen, nach dem eine offene Phase 3 Studie ein gutes Sicherheitsprofil für diese jüngere Patientengruppe zeigen konnte<sup>2</sup>. Im Jahr 2016 attestierte der G-BA Beschluss der Behandlung mit Lumacftor-Ivacaftor einen beträchtlichen Nutzen und im Jahr 2018 ebenfalls einen Zusatznutzen für die Patienten im Alter von 6-11 Jahren. Dieser Zusatznutzen basiert auf der Erkenntnis, dass die Entwicklung der</p> | <p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Dr.med. Krystyna Poplawska, Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kinder-und Jugendmedizin

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)               |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>häufig irreversiblen Schädigung der Organe sehr früh im Verlauf dieser Erkrankung beginnt und dass die Progression der Erkrankung (trotz der vielen therapeutischen Möglichkeiten) häufig unausweichlich ist. Nur ein sehr früher Beginn der kausalen Therapie kann den natürlichen Verlauf der Mukoviszidose endgültig verändern.</p> <p><u>Verlauf der Lungenerkrankung bei Mukoviszidose:</u></p> <p>Die zugrunde liegenden Pathomechanismen der CF Lungenerkrankung können vorwiegend durch eine erhöhte Viskosität der sog. airway surface liquid (ASL) erklärt werden, welche zu globalen Störung der mukoziliären Clearance (Reinigungsmechanismus der Bronchien) und Akkumulation von zähflüssigem Schleim führt<sup>3</sup>. Die Dysfunktion von CFTR –Kanälen in den bronchialen Epithelzellen verursacht sogenannte <i>mucoïd impactions</i> oder <i>mucus plugging</i>, Prozesse, die zuerst zu lokalen Unregelmäßigkeiten der Ventilation und zunehmenden entzündlichen Veränderung der Bronchien, später auch zu fortschreitenden Obstruktion und fibrotischen Umbau der Lungengewebe führen. Entzündliche Reaktion in den Atemwegen, Herabsetzung der lokalen Immunabwehr und die Veränderung des Mikrobioms der Lunge bilden die Grundlage für die chronischen Infektionen mit CF-spezifischen pathogenen Bakterien, welche zur weiteren, häufig irreversiblen Lungengewebschäden führen<sup>4</sup>. Auch wenn das Monitoring einer Progression der</p> | <p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Dr.med. Krystyna Poplawska, Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kinder-und Jugendmedizin

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>Lungenerkrankung in alltäglicher Praxis vorwiegend die Messung der Spirometrie umfasst, kann diese Methode mit der Bestimmung des FEV<sub>1</sub> Wertes als etablierten Surrogat, erst ab dem Stadium der vorhandenen Obstruktion der großen Atemwege vom klinischen Nutzen sein. Für die Behandlung der pädiatrischen Patienten bedeutet es häufig, dass erst ab dem Alter von 10-12 Jahren pulmonale Veränderungen erfasst werden d.h. nach dem die irreversiblen Schäden der Lunge bereits aufgetreten sind<sup>5</sup>. Wie die Forscher im australischen Projekt AREST CF zeigten, können die CF-spezifische Lungenerkrankungen (Entzündungsmarker in der Lungenlavage und strukturelle Auffälligkeiten) bereits in den <u>ersten 3 Lebensmonaten</u> detektiert werden. Weiter beobachtet, zeigten die Kinder mit besonders ausgeprägten Veränderungen in den ersten 2 Jahren eine frühere Einschränkung in der Lungenfunktion im Schulalter<sup>5,6</sup>. Diese Ergebnisse veranschaulichen die Wichtigkeit der früheren Intervention für den Erhalt der stabilen Lungenfunktion im jugendlichen Alter. Auch wenn viele Fortschritte bei diesen Interventionen zur Behandlung der pulmonalen Manifestationen erzielt wurden, können einige Prozesse wie die bronchiale Inflammation, auch unter größter Anstrengung von Seite der Familie und des Patienten (mehrfache Inhalationen und Atemtherapie) nicht konsequent beeinflusst werden. Viele entzündliche Vorgänge sind direkt durch den Defekten CFTR Kanal verursacht und treten bereits vor dem Beginn einer chronischen Infektion auf. Nur eine auf den Basisdefekt (CFTR Chlorid-Kanal)</p> |   |

Stellungnehmer: Dr.med. Krystyna Poplawska, Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kinder-und Jugendmedizin

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)               |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>ausgerichtete Therapie könnte auch diese komplexen Vorgänge positiv beeinflussen<sup>4</sup>. Diese Therapien sind nicht nur auf die Behandlung der Lungenerkrankung ausgerichtet, sondern beeinflussen positiv zahlreiche extrapulmonale Manifestationen der Mukoviszidose.</p> <p><u>Extrapulmonale Manifestation der Mukoviszidose:</u></p> <p>Wichtigste extrapulmonale Manifestation im Kindesalter umfasst vor Allem die Verdauungsprozesse, welche bei den schweren Mutationen, wie die Homozygotie für p.Pheu506del, nicht effektiv ablaufen können. Durch die bereits vor der Geburt bestehende exokrine Pankreasinsuffizienz erreichen viele Vorschulkinder trotz der Supplementation mit Pankreasenzymen und fettlöslichen Vitaminen keine ausreichende Gewichtszunahme. Viele junge Patienten leiden unter chronischen Bauchschmerzen und Verdauungsproblemen, welche das Leben der ganzen Familie extrem belasten<sup>7</sup>. Diese Symptome finden bereits im frühkindlichen Alter durch die vorhandenen proinflammatorischen Vorgänge statt, welche die Entwicklung des pathologischen Mikrobioms fördern. In aktuellen Studien wurden auch eine veränderte Darmflora und Dysbiose bereits bei Neonaten mit zystischer Fibrose nachgewiesen. Zahlreiche Studien belegen die Wichtigkeit sowohl dieser frühkindlichen Darmbesiedlung als auch der gesamten Ernährungssituation der jungen Kinder für die weitere pulmonale Entwicklung und für die CF-assoziierte Morbidität<sup>8, 9</sup>.</p> | <p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Dr.med. Krystyna Poplawska, Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kinder-und Jugendmedizin

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)          |
|-----------------|---|--|
|                 | <p><u>Möglichkeit der Therapie durch CFTR Modulation in frühkindlichen Alter:</u></p> <p>Durch die gezielte Beeinflussung der CFTR Funktion mit dem Medikament Lumacaftor/Ivacaftor kann die Verbesserung des mukozilären Clearances (Herstellung des Salz-und Wassertransportes) in den peripheren Atemwegen erreicht werden. Diese kann wiederum durch die Verhinderung der Lungendestruktion großen Einfluss auf die spätere Entwicklung der Lungenfunktion haben<sup>10</sup>. Die Beeinflussung der Inflammation, sowohl lokal als auch systemisch, führt zur Unterbrechung des Teufels-Kreislaufes der Entzündung und chronischen Infektionen<sup>10,11,13</sup>. Seit der Einführung des Neugeborenen Screening auf Mukoviszidose, besteht die Möglichkeit das Konzept der vorbeugenden Behandlung der betroffenen Kinder frühzeitig zu implementieren. In einer Gruppe der Kinder mit einer seltenen Gating-Mutation konnte unter Behandlung mit Ivacaftor bereits im ersten Lebensjahr eine Verbesserung und teilweise eine Wiederherstellung der Pankreasfunktion erreicht werden<sup>12</sup>. Bis zum Vorliegen dieser Ergebnisse galt Pankreasinsuffizienz bei der Mukoviszidose als nicht reversibel. Ein gezieltes Eingreifen in die Pathophysiologie der Erkrankung kann nur durch frühe Verwendung der CFTR – Modulatoren verwirklicht werden.</p> <p><u>Bisherige Erfahrungen mit dem Medikament Lumacaftor/Ivacaftor</u></p> | <p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Dr.med. Krystyna Poplawska, Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kinder-und Jugendmedizin

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p><u>aus dem klinischen Alltag:</u></p> <p>Seit der Zulassung des Medikamentes Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor wurden im unserem Zentrum 35 Patienten mit den CFTR-Modulatoren behandelt. Besonders profitiert von dieser Behandlung haben die jungen Menschen mit gut erhaltenen Lungenfunktion und leichter oder mäßiger Obstruktion der Atemwege. Auch bei den Patienten mit hochnormaler Lungenfunktion konnten Abnahme der Überblähung der Lunge (FRC pleth. als Hinweis auf s.g. „air trapping“) und die Verbesserung der Flüsse in kleinen Atemwegen beobachtet werden. Jüngere Patienten im Alter zwischen 6-11 Jahren zeigen besonders gute Gewichtsentwicklung und eine Abnahme der gastrointestinalen Beschwerden. Die Ventilationsinhomogenität (gemessen mit dem Lung Clearance Index) zeigt, entsprechend der Studienlage, eine deutliche Verbesserung<sup>1</sup>. Besonders interessant für die Langzeit- Prognose erscheint auch die beobachtete Reduktion in dem Biomarker für systemische und gastrointestinale Inflammation. Diese Entwicklung kann bei fast allen Patienten beobachtet werden, unabhängig von der Verbesserung der Lungenfunktion.</p> <p><u>Zusammenfassend</u> zeigen die jungen Patienten mit gut erhaltender Lungenfunktion ein sehr gutes Ansprechen auf die CFTR-Modulatoren Therapie, mit vielen positiven Auswirkungen dieser kausalen Behandlung, welche nicht nur die pulmonalen Symptome</p> | <p>Auf der Grundlage der Übertragung von Evidenz der Studien für Kinder im Alter von 6-11 Jahren sowie der Patienten ab 12 Jahren</p> |

Stellungnehmer: Dr.med. Krystyna Poplawska, Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kinder-und Jugendmedizin

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>betreffen. Durch die frühzeitige Beeinflussung der pulmonalen, gastrointestinalen und systemischen Inflammation haben diese Therapien das Potential zur Verhinderung oder Verzögerung der irreversiblen Schäden, welche mit späterer Entwicklung der Mukoviszidose verbunden sind.</p> | <p>auf die Population der 2-5-jährigen Kinder stellt der G-BA einen Zusatznutzen von LUM/IVA für Kinder ab 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, fest. Auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein.</p> <p>Unter Berücksichtigung der nicht verfügbaren Therapiealternativen bei 2-5-jährigen Kindern, des Schweregrads der Erkrankung, des progredienten Krankheitsverlaufs und des therapeutischen Ziels der Behandlung liegt trotz der vorliegenden deutlichen Limitationen der verfügbaren Evidenz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt „LCI<sub>2,5</sub>“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.</p> |

## Literaturverzeichnis:

1. Milla, C E., Felix Ratjen, Gautham Marigowda, Fang Liu, David Waltz, and Margaret Rosenfeld. Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6–11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 195 (7): 912–20.
2. McNamara, John J, Susanna A McColley, Gautham Marigowda, Fang Liu, Simon Tian, Caroline A Owen, David Stiles, et al. “Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Lumacaftor and Ivacaftor Combination Therapy in Children Aged 2–5 Years with Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR: An Open-Label Phase 3 Study.” *The Lancet Respiratory Medicine*, January 24, 2019.
3. Ratjen, Felix. 2006. “Restoring Airway Surface Liquid in Cystic Fibrosis.” *The New England Journal of Medicine* 354 (3): 291–93
4. Ratjen, Felix A. 2009. “Cystic Fibrosis: Pathogenesis and Future Treatment Strategies.” *Respiratory Care* 54 (5): 595–605.
5. Ramsey KA, Rosenow T, Turkovic L, Skoric B, Banton G, Adams AM, Simpson SJ, Murray C, Ranganathan SC, Stick SM, Hall GL; AREST CF. Lung Clearance Index and Structural Lung Disease on Computed Tomography in Early Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016
6. Harun SN, Wainwright C, Klein K, Hennig S.A systematic review of studies examining the rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis *Paediatr Respir Rev*. 2016 Sep;20:55-66.
7. AL Lee, S Rawlings, KA Bennett. Pain and its clinical associations in individuals with cystic fibrosis: A systematic review. *Chron. Respir. Dis*. 2016; 13: 102–17
8. Juliette C. Madan JC, Neonatal Gastrointestinal and Respiratory Microbiome in Cystic Fibrosis: Potential Interactions and Implications for Systemic Health. *Clin Ther*. 2016 Apr; 38(4): 740–746.
9. Sanders DB, Fink A, Mayer-Hamblett N, Schechter MS, Sawicki GS, Rosenfeld M, Flume PA, Morgan WJ. Early Life Growth Trajectories in Cystic Fibrosis are Associated with Pulmonary Function at Age 6 Years. *J Pediatr*. 2015 Nov; 167(5): 1081–8.e1.
10. Ramsey KA, Ranganathan S, Park J, Skoric B, Adams AM, Simpson SJ, Robins-Browne RM, Franklin PJ, de Klerk NH, Sly PD, Stick SM, Hall GL; AREST CF. Early respiratory infection is associated with reduced spirometry in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Nov 15; 190(10):1111-6
11. Nichols, Chmiel JF Inflammation and its genesis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Oct; 50 Suppl 40:S39-56.
12. Rosenfeld, Margaret, Claire E. Wainwright, Mark Higgins, Linda T. Wang, Charlotte McKee, Daniel Campbell, Simon Tian, et al. “Ivacaftor Treatment of Cystic Fibrosis in Children Aged 12 to <24 Months and with a CFTR Gating Mutation (ARRIVAL): A Phase 3 Single-Arm Study.” *The Lancet Respiratory Medicine* 6, no. 7 (July 1, 2018): 545–53.
13. Kopp BT, McCulloch S, Shrestha CL, Zhang S, Sarzynski L, Woodley FW, Hayes D Jr. Metabolomic responses to lumacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis *Pediatr Pulmonol*

## 5.7 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 05.06.2019  |
| Stellungnahme zu  | Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)   |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller<br/>e.V.<br/>Hausvogteiplatz 13<br/>10117 Berlin<br/>Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)               |
|---|---|
| <p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.05.2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für die fixe Wirkstoffkombination Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) von Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited veröffentlicht.</p> <p>Die Fixkombination Lumacaftor/Ivacaftor ist zugelassen zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Das Verfahren bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet der Kinder ab 2 bis 5 Jahren. Das Arzneimittel ist die erste zugelassene Therapieoption für Kinder in diesem Alter. In den beiden zurückliegenden Verfahren zu den Patienten ab 6 bzw. 12 Jahren hat der G-BA zuvor jeweils einen Zusatznutzen anerkannt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA Best-Supportive-Care fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vom Hersteller vorgelegte einarmige Zulassungsstudie lehnt das IQWiG als nicht verwertbar ab, da keine dramatischen Effekte vorliegen würden. Auch die vom Hersteller dargelegte Übertragbarkeit des vom G-BA bereits festgestellten Zusatznutzen für die älteren Patienten wurde vom IQWiG als unmöglich angesehen. Die Daten für Patienten ab 12 Jahren seien aufgrund des Altersunterschieds nicht verwertbar. Der Zusatznutzen für Kinder ab 6 Jahren seien ebenfalls nicht</p> | <p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>übertragbar, da der G-BA den Zusatznutzen auf Grundlage eines Surrogatendpunktes (Lung Clearance Index) festgestellt habe bzw. für den Endpunkt in der Auswertung ein hoher Anteil der Kinder nicht berücksichtigt wurde.</p>   |  |
| <p><b>Verweigerung des Evidenztransfers für die Kinderarzneimittel widerspricht der Intention des Gesetzgebers</b></p> <p>Bei dem zu bewertenden Anwendungsgebiet der Kinder mit zystischer Fibrose ab 2 bis 5 Jahren handelt es sich augenfällig um eine besondere Therapiesituation, die spezifische Voraussetzungen an die Durchführung von klinischen Studien aufweist. In der Nutzenbewertung werden jedoch weder die Besonderheiten der vorliegenden seltenen Erkrankung noch die Besonderheiten eines Kinderarzneimittels berücksichtigt. Festzustellen ist vielmehr, dass das IQWiG in seiner Bewertung offenkundig die gleichen pauschalen Bewertungsmaßstäbe anlegt, wie in einer Nutzenbewertung für eine erwachsenen Population mit einer Volkskrankheit. Damit hat das IQWiG bislang jeden Evidenztransfer für die pädiatrischen Patienten abgelehnt. Diese dogmatische Vorgehensweise in der Nutzenbewertung ignoriert damit zum einen die Erkenntnisse aus den bisherigen Stellungnahmeverfahren im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose, insb. hinsichtlich der großen Relevanz des Endpunktes Lung Clearance Index, die auch vom G-BA anerkannt wurde. Die Nutzenbewertung konterkariert zugleich die Feststellung der Zulassungsbehörde, die von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse zu älteren Patienten auf die Patienten ab 2 bis 5 Jahren ausgeht. Insb. steht das Vorgehen des IQWiG im Widerspruch zur</p> | <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes von Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA). LUM/IVA ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind.</p> <p>Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellten Daten für die Nutzenbewertung ist keine Aussage bezüglich des Verlaufs der Erkrankung von 2-5-jährigen Kindern unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care möglich.</p> <p>Der mit Beschluss vom 2. August 2018 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Surrogatendpunkt Lung Clearance Index (LCI<sub>2,5</sub>) der Morbidität bestimmt. Auch für die Studie 115 der Kinder im Alter von 2-5 Jahren konnte für den Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> die gleiche Effektrichtung von Baseline zu Woche 24 gezeigt werden. Der LCI<sub>2,5</sub> wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCI<sub>2,5</sub> ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> zur</p> |

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>Intention des Gesetzgebers im AM-VSG, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen. Diese Besonderheiten finden in der Bewertung des IQWiG bislang konsistent keinerlei Beachtung.</p> | <p>Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCl<sub>2,5</sub> als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Es fehlen Langzeitdaten für den LCl<sub>2,5</sub> und die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, ist eingeschränkt.</p> <p>Der mit Beschluss vom 2. Juni 2016 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care) im Endpunkt pulmonale Exazerbationen bestimmt. Sowohl in der Studie 115 der 2-5-jährigen Kinder als auch in der Studie 109 der 6-11-jährigen Kinder wurde jeweils festgestellt, dass pulmonale Exazerbationen bei der sehr jungen Patientenpopulation (2-5 Jahre und 6-11 Jahre), die noch relativ wenige Symptome aufweist, keine häufig auftretenden Ereignisse darstellen.</p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt sowie auf Basis der Studiendaten der Studie für 2-5-jährige Kinder, die gegenüber den Ergebnissen der Studie der 6-11-jährigen Kinder sowie der Studien der Patientinnen und Patienten <math>\geq 12</math> Jahre weitestgehend gleichgerichtete Effekte aufweist und angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapien für die drei Populationen, wird von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens des Endpunktes „LCl<sub>2,5</sub>“ von der Population der 6-11-jährigen Kinder auf die Population der 2-5-jährigen Kinder</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|----------------------|--|
|                      | <p>ausgegangen, der aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten in seinem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.</p> <p>Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.</p> <p>Auf der Grundlage der Übertragung von Evidenz der Studien für Kinder im Alter von 6-11 Jahren sowie der Patienten ab 12 Jahren auf die Population der 2-5-jährigen Kinder stellt der G-BA einen Zusatznutzen von LUM/IVA für Kinder ab 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, fest. Auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein.</p> <p>Unter Berücksichtigung der nicht verfügbaren Therapiealternativen bei 2-5-jährigen Kindern, des Schweregrads der Erkrankung, des progredienten Krankheitsverlaufs und des therapeutischen Ziels der Behandlung liegt trotz der vorliegenden deutlichen Limitationen der verfügbaren Evidenz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt „LCl<sub>2,5</sub>“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.</p> |

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

## Literatur:

## 5.8 Stellungnahme des BIO Deutschland e. V.

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 05.06.2019                                  |
| Stellungnahme zu  | Lumacaftor/Ivacaftor / Orkambi® (2-5 Jahre) |
| Stellungnahme von | BIO Deutschland e. V.                       |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmender: BIO Deutschland

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(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). Folge ist ein fehlerhafter Transport von Chlorid durch die Zellmembran, was zu einer Dehydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms in wichtigen Organen führt. 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. Bereits im Kindesalter liegen strukturelle Veränderungen der Lunge vor, welche sich im Krankheitsverlauf manifestieren.</p> <p>Orkambi als Festkombination der Wirkstoffe Lumacaftor (VX-809) und Ivacaftor (VX-770) zur Behandlung der zystischen Fibrose bei CF-Patienten ab zwei Jahren mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen ermöglicht einen gezielten und kausalen Einsatz im Sinne einer Personalisierten Medizin statt symptomatischer Therapie. Es handelt sich hier um eine Zulassungserweiterung für Patienten von zwei bis fünf Jahren. Orkambi ist als Festkombination in derselben Zusammensetzung bereits zur Behandlung der zystischen Fibrose bei CF-Patienten ab sechs Jahren mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen</p> | <p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmender: BIO Deutschland

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>zugelassen (Zulassung erteilt am 19.11.2015 und erweitert für 6-11 Jahre am 08.01.2018).</p> <p>Gerade die Kombination aus Lumacaftor, welches die CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöht und Ivacaftor, welches die Funktionsfähigkeit der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteinkanäle verbessert, ist abgestimmt auf Patienten, die durch einen CFTR-Defekt durch die F508del-Mutation daran leiden, dass die CFTR-Proteine in zu geringer Menge exprimiert werden. Das Zusammenwirken von Lumacaftor und Ivacaftor führt zu einer erhöhten Menge und Funktion von F508del-CTFR an der Zelloberfläche der betroffenen Patienten, was einen erhöhten Chloridionentransport zur Folge hat.</p> |  |
| <p><u>Evidenztransfer</u></p> <p>Die besondere Herausforderung bei der Versorgung von Kleinkindern (hier 2-5 Jahre) ist eine Generierung reproduzierbarer Ergebnisse. Daher wurden für diese Patientengruppe keine randomisierten klinischen Studien mit verfügbaren Ergebnissen gefunden.</p> <p>Der Nutznachweis kann deshalb zum Teil nur im Wege eines Evidenztransfers erfolgen. Der pharmazeutische Unternehmer hat die 1-armige Studie VX15-809-115 vorgelegt, in der die Kinder über 24 Wochen zusätzlich zur Basistherapie mit der Wirkkombination Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden. Diese Studie war, zusätzlich zur bereits vorliegenden Evidenz zu</p>  | <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes von Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA). LUM/IVA ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind.</p> <p>Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellten Daten für die Nutzenbewertung ist keine Aussage bezüglich des Verlaufs der Erkrankung von 2-5-jährigen Kindern unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care möglich.</p> <p>Der mit Beschluss vom 2. August 2018 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Surrogatendpunkt Lung</p> |

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>Lumacaftor/Ivacaftor, die Grundlage für die von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ausgesprochenen Zulassungserweiterung. Damit wurden die Studien mit älteren Patienten (6-11 und ab 12 Jahre) in Relation gesetzt. Dieser Evidenztransfer ist aus mehreren Gründen angemessen.</p> <p>Bei Kleinkindern manifestiert sich die Erkrankung zunächst weniger anhand pulmonaler Symptome, sondern vielmehr an Pankreasdysfunktionen und einem schlechten Ernährungsstatus. Im Gastrointestinaltrakt führt die bei Mukoviszidose verminderte Chloridsekretion zu einer sekundären Wasserretention. Damit einhergehende Erkrankungen sowie Dystrophien führen oft zu unzureichender Nahrungsaufnahme gepaart mit einem bei Mukoviszidose erhöhten Energieverbrauch. Pulmonale Symptome manifestieren sich erst später. Sie sind aber schon vorhanden. Bereits bei Säuglingen, die im Neugeborenenenscreening in den ersten Lebenswochen diagnostiziert wurden, findet man pulmonale Veränderungen im Sinne von Entzündung, von Mucus-Obstruktion und von strukturellen Veränderungen. Diese Veränderungen sind initial reversibel, entwickeln sich aber in den ersten Lebensjahren – also im relevanten Zeitraum bis sechs Jahre – teilweise zu irreversiblen Bronchiektasen. Wenn ein Kind eine Bronchiektase hat, ist dies auch mit einer kausalen Therapie nicht mehr rückgängig zu machen. Es kommt also bereits bei Säuglingen und Kleinkindern darauf an, diese ersten Veränderungen kausal zu behandeln. Der derzeitige Behandlungsansatz <i>best supportive care</i> (BSC) kann das nicht leisten.</p> | <p>Clearance Index (LCI<sub>2,5</sub>) der Morbidität bestimmt. Auch für die Studie 115 der Kinder im Alter von 2-5 Jahren konnte für den Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> die gleiche Effektrichtung von Baseline zu Woche 24 gezeigt werden. Der LCI<sub>2,5</sub> wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCI<sub>2,5</sub> ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI<sub>2,5</sub> zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCI<sub>2,5</sub> als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Es fehlen Langzeitdaten für den LCI<sub>2,5</sub> und die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, ist eingeschränkt.</p> <p>Der mit Beschluss vom 2. Juni 2016 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care) im Endpunkt pulmonale Exazerbationen bestimmt. Sowohl in der Studie 115 der 2-5-jährigen Kinder als auch in der Studie 109 der 6-11-jährigen Kinder wurde jeweils festgestellt, dass pulmonale Exazerbationen bei der sehr jungen Patientenpopulation (2-5 Jahre und 6-11 Jahre), die noch relativ wenige Symptome aufweist, keine häufig auftretenden Ereignisse darstellen.</p> |

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>Wie bereits in den vorherigen Verfahren von Lumacaftor/Ivacaftor besprochen, geht es bei der Behandlung der Mukoviszidose darum frühestmöglich irreversible Veränderungen zu vermeiden, die sich im weiteren Verlauf manifestieren und im Ergebnis zu starken Beeinträchtigungen oder einer (stark) verkürzten Lebenserwartung führen. Wir verweisen insofern auf die Feststellungen von Prof. Mall (Charité Berlin) im Rahmen der mündlichen Anhörung am 12. Juni 2018:</p> <p><i>„Meines Erachtens sprechen zum einen der Schluss, den man über die Veränderungen des In-vivo-Biomarkers ziehen kann, und zum anderen die Erkenntnis dieser frühen reversiblen Veränderungen dafür, dass diese erste kausale Therapie in der Altersgruppe, über die wir heute sprechen, aber im Grunde sogar schon bei jüngeren Kindern gegenüber den bisherigen eigentlich rein symptomatischen Therapien, die wir bislang zur Verfügung hatten, einen erheblichen Zusatznutzen hat. ...“</i></p> <p><i>“Das ist im Grunde eine ganz starke Rationale, warum auch die wissenschaftliche Community im Moment davon überzeugt ist, dass wir diese kausalen Therapien so früh wie möglich beginnen müssen. Die jetzige Erweiterung zu 6 bis 11 Jahren ist natürlich der erste Schritt im Rahmen dieser „Pediatric Investigation Plans“, wie sie vorgegeben sind. Aber wie gesagt, es liegt auch schon eine Studie bei jüngeren Kindern vor.“</i></p> <p>Das ein frühestmöglicher kausaler Therapieansatz notwendig ist, bestätigte auch Frau Dr. Mehl (AGAM): <i>„Unsere ganze Therapie zielt eigentlich darauf ab, so früh wie möglich irreversible</i></p> | <p>In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt sowie auf Basis der Studiendaten der Studie für 2-5-jährige Kinder, die gegenüber den Ergebnissen der Studie der 6-11-jährigen Kinder sowie der Studien der Patientinnen und Patienten <math>\geq 12</math> Jahre weitestgehend gleichgerichtete Effekte aufweist und angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapien für die drei Populationen, wird von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens des Endpunktes „LCI<sub>2,5</sub>“ von der Population der 6-11-jährigen Kinder auf die Population der 2-5-jährigen Kinder ausgegangen, der aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten in seinem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.</p> <p>Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.</p> <p>Auf der Grundlage der Übertragung von Evidenz der Studien für Kinder im Alter von 6-11 Jahren sowie der Patienten ab 12 Jahren auf die Population der 2-5-jährigen Kinder stellt der G-BA einen Zusatznutzen von LUM/IVA für Kinder ab 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind, fest. Auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein.</p> <p>Unter Berücksichtigung der nicht verfügbaren Therapiealternativen bei 2-5-jährigen Kindern, des Schweregrads der Erkrankung, des progredienten Krankheitsverlaufs und des therapeutischen Ziels der Behandlung liegt trotz der vorliegenden deutlichen Limitationen der verfügbaren Evidenz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt „LCI<sub>2,5</sub>“ gegenüber der zweckmäßigen</p> |

Stellungnehmender: BIO Deutschland

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p><i>Schäden zu vermeiden. Wir wissen, dass es eine chronisch progrediente Erkrankung ist, wie Herr Mall erläutert hat, mit Veränderungen, die irreversibel sind. Sämtliche Therapie, die uns bisher zur Verfügung steht, ist symptomatische Therapie, die eben auch darauf zielt, diese Veränderungen möglichst zu verlangsamen. Das gelingt uns in einer gewissen Weise – das hat dazu geführt, dass sich die Lebenserwartung in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert hat –, aber es gelingt uns eben auch nur zum Teil. Nach wie vor haben wir Kinder, inzwischen glücklicherweise selten, die an der Erkrankung versterben, aber eben immer noch Kinder, die an dieser Erkrankung versterben, jedoch viele junge Erwachsene mit einer deutlich verminderten Lebenserwartung. Insofern ist es für uns natürlich von hohem Interesse, da mehr an Therapien, aber vor allem von hohem Interesse, eine kausale Therapie möglichst früh zur Verfügung zu haben. Das haben wir bei den unter 6-Jährigen bisher nicht, außer bei den Patienten mit G551D-Mutation, für die es das Medikament Kalydeco gibt, das ebenfalls ein CFTR-Modulator ist, bei dem wir sehr beeindruckende Ergebnisse auch bei den kleinen Kindern haben.“</i></p> <p><i>Ebenso PD Dr. Barker (AkdÄ): “Wenn es wie mit den neuen CFTR-Modulatoren die Möglichkeit einer ursächlichen Behandlung gibt, dann ist es für uns von größtem Interesse, sie so früh wie möglich einzusetzen und auch eine sowohl wirksame als auch gut verträgliche Behandlung zum frühestmöglichen Zeitpunkt einzusetzen, um eben die Auswirkungen des Ionen-transportdefektes schon primär zu verhindern und nicht erst,</i></p> | <p>Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.</p> |

Stellungnehmender: BIO Deutschland

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p><i>wie wir es jetzt mit den symptomatischen Therapien tun, die ja alle zusätzlich auch in den Studien zum Einsatz gekommen sind, auf die Auswirkungen auf Ernährung, auf Schleim in der Lunge und all diese anderen Dinge weiter achten zu müssen. Insofern ist es ganz klar: Nicht nur die Patienten, sondern auch wir Behandler träumen davon, dass es sichere und gut wirksame Medikamente auch schon für ganz junge Kinder gibt. ...“</i></p> <p>Im Weiteren ist aus der Dossierbewertung nicht ersichtlich, weshalb der Krankheitsmechanismus (vgl. oben) bei Kleinkindern ein anderer sein soll als bei Patienten ab 6 Jahren. Es bleibt bei einer Erkrankung, die auf einem genetischen Defektes im CFTR-Gen beruht und dessen Folge ein fehlerhafter Transport von Chloridionen durch die Zellmembran ist, Dies führt zu einer Dehydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms in wichtigen Organen. Die Wirkkombination Lumacaftor/Ivacaftor greift hier an und verbessert den Chloridionentransport. Daran ändert auch das Alter der Patienten nichts.</p> <p>Sofern die Dossierbewertung bei 1-armigen Studien, wie im vorliegenden Fall, dramatische Effekte fordert, bleibt zudem fraglich, wie diese sich zeigen sollten. Hierzu stellt die Dossierbewertung ja gerade selbst fest, dass sich viele Symptome der Mukoviszidose erst in einem späteren Alter manifestieren, auch wenn deren Grundlagen früher gelegt werden. Aber erst die Manifestation der Symptome erlaubt es, die Effekte der Therapien im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe zu zeigen. Zudem sind Kleinkinder im Alter von 2-6 Jahren im Rahmen ihrer Entwicklung vielen Veränderungen ihres Körpers</p> |   |

Stellungnehmender: BIO Deutschland

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>ausgesetzt, was die Zuordnung von Effekten zusätzlich erschweren kann und zur Verfälschung nicht anhand von Markern messbarer Ergebnisse führt. Zum Thema messbare Veränderungen verweisen wir auf die Diskussion zu LCI und BMI in vorherigen Verfahren.</p> <p>Das bestätigten auch die Experten in vergangenen Anhörungen (u. a. siehe Zitate oben). Zusammenfassend bleibt hervorzuheben, dass bei einem progredientem Krankheitsverlauf eine frühe Bekämpfung der Ursachen unumgänglich bleibt (siehe hierzu auch die Begründung für die Einführung eines erweiterten Neugeborenen Screenings).</p> |   |
|   |   |

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 24. Juni 2019

von 13.40 Uhr bis 14.58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Vertex Pharmaceuticals GmbH:**

Herr Dr. Dr. Banik  
Herr Zinggeler  
Herr Dr. Patchev  
Frau Schmeding

Angemeldete Teilnehmerin der **Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V. (AGAM)**  
und **Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e. V.:**

Frau PD Dr. Dittrich

Angemeldete Teilnehmer des **BIO Deutschland e. V.:**

Herr Kahnert  
Frau Dr. Tyler-Weißhaupt

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

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer von der **Charité – Universitätsmedizin Berlin (Charité):**

Frau Dr. Mehl-Schmedes  
Herr Prof. Dr. Mall

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:40 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Meine Damen und Herren! Ich darf Sie ganz herzlich zu unserer Anhörung zu Lumacaftor und Ivacaftor begrüßen. Bevor wir beginnen, möchte ich zunächst einmal Herrn Professor Hecken entschuldigen. Er musste jetzt in den Deutschen Bundestag zu einer Anhörung, und deshalb leite ich die Sitzung. Ich heiße Christian Zahn und bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Für diese Anhörung heute wird wie immer ein Wortprotokoll erstellt, und wegen dieses Wortprotokolls bin ich jetzt erst einmal verpflichtet, die Anwesenheit festzustellen. Von der Firma Vertex Pharmaceuticals, also dem pU, sind Herr Dr. Banik, Herr Zinggeler, Herr Dr. Patchev und Frau Schmeding da – ja. Dann ist Frau Privatdozentin Dr. Dittrich von der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V. und von der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose e.V., der FGM, da – okay –, außerdem Frau Dr. Mehl-Schmedes und Herr Professor Mall von der Charité sowie Herr Kahnert und Frau Dr. Tyler-Weißhaupt von BIO Deutschland. Ferner ist Herr Dr. Rasch heute schon den ganzen Tag für den vfa da. Vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie ist Herr Dr. Wilken auch da. Habe ich irgendjemanden vergessen? – Das ist nicht der Fall.

Meine Damen und Herren, wie immer beginnen wir mit einer Einführung des pharmazeutischen Unternehmers. Mich würden im Rahmen dieser Anhörung Antworten auf zwei Fragen an die Kliniker interessieren, und zwar: Wie unterscheidet sich das Erkrankungsbild der zystischen Fibrose bei Zwei- bis Fünfjährigen von älteren Kindern von sechs bis elf Jahren, und wie wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Population von Kindern von zwei bis fünf Jahren hinsichtlich des progredienten Verlaufes der zystischen Fibrose eingeschätzt?

Die zweite Frage: Welche Rolle spielt der LCI im klinischen Alltag in der Indikation zystische Fibrose bei Zwei- bis Fünfjährigen?

Eine Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer: Wann werden die Ergebnisse der Studie VX16-809-121, und zwar hier Lumacaftor/Ivacaftor versus Placebo, zwei bis fünf Jahre, erwartet, und werden neben dieser Studie noch weitere kontrollierte randomisierte Studien in der Indikation zystische Fibrose bei Kindern von zwei bis fünf Jahren erwartet? Wir starten jetzt. Wer von Ihnen vom pharmazeutischen Unternehmen wird eine Einleitung geben? – Bitte schön, Herr Zinggeler, Sie haben das Wort.

**Herr Zinggeler (Vertex):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Es freut uns, dass wir hier gemeinsam sind, um erneut den Zusatznutzen für Orkambi zu diskutieren. Ursprünglich war Orkambi für Patienten ab zwölf Jahren zugelassen; ab letztem Jahr haben wir die Zulassung für Patienten und Kinder zwischen sechs und elf Jahren, und jetzt ist es auch möglich, Kleinkinder oder Kinder zwischen zwei und fünf Jahren zu behandeln.

Kurze Vorstellungsrunde: Auf meiner rechten Seite sitzt Frau Annette Schmeding; sie ist tätig für Market Access. Mein Name ist Yves Zinggeler, ich bin der Geschäftsführer für Vertex GmbH und auch für die osteuropäische Region. Auf meiner linken Seite sitzt Herr Dr. Alexander Patchev, unser Medizinischer Direktor. Auf seiner linken Seite sitzt Herr

Dr. Dr. Norbert Banik; er ist unser Experte hinsichtlich statistischer und epidemiologischer Fragestellungen, der uns bei der Dossiererstellung unterstützt.

Kurz etwas über Vertex: Wir sind ein global tätiges Biotechnologieunternehmen, das sich das Ziel gesetzt hat, zu seltenen Erkrankungen zu forschen und innovative Medikamente für Patienten mit seltenen Erkrankungen zu entwickeln. Unser Schwerpunkt ist Mukoviszidose, auch zystische Fibrose genannt. Auf diesem Gebiet forschen wir schon seit fast 20 Jahren mit dem Ziel, für alle betroffenen Menschen eine kausale Therapie, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt, zu ermöglichen. Dabei haben wir jetzt gute Fortschritte gemacht.

Zystische Fibrose ist eine seltene lebensbedrohliche Multiorganerkrankung. Das mittlere Sterbealter in Deutschland liegt bei 32 Jahren. Jedes Jahr kommen in Deutschland ungefähr 140 Kinder auf die Welt, die von zystischer Fibrose betroffen sind. Gott sei Dank haben wir das seit 2016 bestehende Neugeborenen-Screening-Programm, wodurch die Säuglinge früh diagnostiziert und insbesondere früh therapiert werden können. Das ist ganz wichtig, denn wir wissen: Je früher man therapiert, umso besser sind die klinischen Ergebnisse und die langfristigen Vorteile für die Betroffenen.

Die Ursache der zystischen Fibrose ist ein Fehler im Erbgut, in dem sogenannten CFTR-Gen. Die häufigste Mutation ist eine F508del-Homozygotmutation; dies betrifft ungefähr einen von zwei Patienten in Deutschland und ist genau diejenige Mutation, für die Orkambi infrage kommt. Für sie haben wir die Zulassung. Sie gilt für Kinder ab zwei Jahren, und deswegen sind wir heute hier. Bisher gibt es außer den symptomatischen Therapien für diese Patienten keine therapeutischen Alternativen.

Die Strategie für uns bei Vertex ist, dass wir kausale Therapien entwickeln, die mit präzisen Arzneimitteln an der Ursache der Erkrankung ansetzen. Wir nennen dies CFTR-Modulation. Das sorgt dafür, dass das CFTR-Protein wieder normal funktioniert. Die Entwicklung und Zulassung folgt einem Muster, einer Systematik der Altersgruppen von oben nach unten – wir fangen immer mit den älteren Kindern an und gehen bis auf die Kleinkinder und die Babys –, und zwar aufgrund von Sicherheiten. Der G-BA hat erstmals vor circa dreieinhalb Jahren einen beträchtlichen Zusatznutzen für Kinder ab zwölf Jahren attestiert, und letztes Jahr hat der G-BA bei Kindern zwischen sechs und elf Jahren für Orkambi einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ausgesprochen.

Zu meinem letzten Punkt, der wichtig ist: In der letzten Anhörung haben wir von klinischen Experten auch gehört, dass es wichtig ist, die Therapie mit CFTR-Modulatoren so früh wie möglich anzufangen, damit wir die irreversiblen Schäden vermeiden können.

Somit bin ich mit meinen einführenden Worten durch. – Wenn Sie mir erlauben, Herr Zahn, möchte ich gern noch kurz das Wort an Herrn Dr. Patchev übergeben, der noch einige wichtige medizinische Punkte dazu nennen möchte, die auch Ihre Fragen beantworteten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Zinggeler. – Selbstverständlich haben Sie, Herr Dr. Patchev, das Wort.

**Herr Dr. Patchev (Vertex):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrte Damen und Herren! „Wehe dem Kind, das beim Kuss auf die Stirn salzig schmeckt, denn es ist verhext und muss bald sterben.“ – So lautet der Text eines alten deutschen Volksliedes aus dem Mittelalter. Heute wissen wir, dass die Kinder nicht verhext, sondern an Mukoviszidose erkrankt waren; aber bereits damals wusste man eine Verbindung zwischen dem Salzgehalt

im Schweiß und dem tödlichen Verlauf der Erkrankung zu ziehen. Heute messen wir, wie Herr Zinggeler ausgeführt hat, Schweißchlorid zu Zwecken der Diagnostik, und der Verlaufsbeobachtung. Wir fangen auch sehr früh damit an, und dies aus gutem Grund. Die Möglichkeit der frühen Diagnostik, die wir mit dem Neugeborenen-Screening haben, macht nur dann Sinn, wenn wir auch frühzeitig bestmöglich therapieren können.

Obwohl 80 Prozent der Patienten letztendlich an der Lungenbeteiligung der Mukoviszidose versterben, ist die Mukoviszidose keine reine Lungenerkrankung. Es sind viele Organe in ihrer Funktion gestört, und im Laufe der Zeit werden sie auch in ihrer Struktur zerstört, so zum Beispiel die Bauchspeicheldrüse, der Magen-Darm-Trakt, die Leber oder die Nasennebenhöhlen. Die Manifestationen der Erkrankung beginnen sich teilweise schon vor der Geburt zu äußern, und auch in den ersten Lebensjahren entwickeln 85 Prozent der Patienten eine Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse. Die Ursache der Mukoviszidose sind Mutationen im CFTR-Gen, das ein Kanalprotein, ein Protein zur Ausbildung eines Ionenkanals, kodiert, was Chlorid transportiert, das auf der Oberfläche von Epithelzellen in den genannten Organen sitzt. Die F508del-Mutation ist die häufigste und einer der schwerwiegendsten Mutationen, weil da nicht genug Protein überhaupt an die Zelloberfläche kommt, wo es eingebaut werden kann, und wenn etwas ankommt, dann funktioniert es auch nicht richtig. Orkambi wurde daher als kausale, das heißt an der Ursache ansetzende Therapie entwickelt. Es besteht aus dem Wirkstoff Lumacaftor, der dafür sorgt, dass mehr Protein überhaupt an die Zelloberfläche kommt und dort eingebaut werden kann, und aus dem von uns so genannten Potentiator Ivacaftor, der dafür sorgt, dass das Protein auch in offenem Zustand vorliegen kann.

Die Mukoviszidose ist ein sich verschlechterndes Kontinuum. Daher muss das Therapieziel lauten: Erhalt von Funktion und Vermeidung irreversibler Organschäden. Daher ist auch die frühe Diagnose so wichtig, weil sie eben die frühe Therapie erlaubt. Im Gegensatz zu den bestehenden symptomatischen Therapien vermag jedoch nur die kausale Therapie mittels CFTR-Modulation, in diesem Fall Orkambi, den Krankheitsverlauf langfristig zu modifizieren.

Welche Evidenz liegt nun für die Therapie bei den Zwei- bis Fünfjährigen mit Orkambi vor? Wir haben eine einarmige Studie. Diese besteht aus einer sechsmonatigen Behandlungsphase und einer daran anschließenden zweiwöchigen Auswaschphase, in der keine Behandlung stattfindet. Dieses erweiterte Studiendesign erlaubt uns, auch in einer einarmigen Studie den Zusammenhang zwischen den beobachteten Effekten und der Therapie mit Orkambi zu zeigen.

Zu den Ergebnissen möchte ich zuerst sagen: Das Verträglichkeitsprofil, das wir von den älteren Populationen her kennen, wurde bestätigt; es wurden keine neuen Signale mit dieser Studie identifiziert. Das Schweißchlorid wird unter der Therapie sehr deutlich und signifikant gesenkt, und wenn man die Therapie abbricht, steigt es wieder auf den Ausgangswert an. Das ist ein sogenannter On-/Off-Effekt. Solche On-/Off-Effekte beobachten wir bei eigentlich allen Parametern in dieser Studie.

Ich greife einmal exemplarisch die fäkale Elastase heraus; das ist ein Pankreasfunktionsparameter. Dieses Enzym ist bei Patienten mit einer Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse sehr stark erniedrigt, wie es bei dieser Population hier schon der Fall ist. Unter der Therapie beobachten wir einen deutlichen, signifikanten Anstieg dieses Enzyms, und wenn wir die Behandlung abbrechen, fällt dieser Wert wieder ab. Das ist auch deswegen wichtig, weil wir einige Patienten in der Studie hatten, die nach der Behandlung sogar Werte

von diesem Enzym erreichten, die mit einer Wiederherstellung der Pankreasfunktion vereinbar sind. Das ist also auch ein deutlicher Beleg für die Modifikation des Krankheitsverlaufs durch die kausale Therapie.

Wie sind nun diese Ergebnisse in dem Gesamtkontext der Progression der Erkrankung und eben im Vergleich zu den älteren Populationen zu beurteilen, für die der G-BA bereits einen Zusatznutzen für Orkambi attestiert hat? Wir haben die gleiche krankheitsverursachende Mutation, nur eben zu einem früheren Zeitpunkt. Die Progression bei diesen Patienten ist unausweichlich, auch unter der bestmöglichen symptomatischen Therapie. Wir haben eine altersgerechte neue Darreichungsform des Medikaments als Granulat, und wir haben solide Pharmakokinetik-Daten, die zeigen, dass wir bei diesen Kleinkindern mit Mukoviszidose vergleichbare Wirkspiegel erreichen, wie wir es bei den älteren Kindern und den Erwachsenen tun. Wir haben deutliche Effekte in Bezug auf patientenrelevante Parameter wie Schweißchlorid, Pankreasfunktion, Wachstum und Gedeihen der Kinder, die eindeutig die Wirksamkeit auch bei Kindern im Alter von zwei bis fünf Jahren belegen. Wir haben also eine Population von Kleinkindern, bei denen wir vieles noch retten können, was bei den älteren Patienten dann irgendwann einmal unweigerlich verloren ist. Aus diesem Grund sehen wir die Bedingungen für die Übertragbarkeit des Zusatznutzens als erfüllt. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, ich bin fertig mit meinen Ausführungen. Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Haben Sie vielen Dank. Ich gebe frei für Fragen. – Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Ich habe eine kurze Frage; Herr Zahn hat es auch angesprochen: Können Sie etwas zu dem Lung Clearance Index und dazu sagen, wie relevant er bei dieser Patientenpopulation ist?

**Herr Dr. Patchev (Vertex):** Der Lung Clearance Index ist ein Test, der eben erlaubt, die Lungenfunktion auch bei Patienten zu untersuchen, bei denen wir mit der Spirometrie, also mit der klassischen FEV<sub>1</sub>-Messung, noch nichts sehen können, weil der Lungenschaden noch nicht so deutlich auf die größeren Atemwege übergegangen ist. In dieser Population ist der Lung Clearance Index durchaus sehr wichtig, vor allen in dem Kontext der Studien und der akademischen Fragestellungen. Ihre Frage hinsichtlich des Alltags kann ich nicht beantworten. – Herr Vorsitzender, ich würde diese Frage dann gerne an die klinischen Experten weitergeben, wenn ich darf.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Ja, wenn wir schon einmal dabei sind: Ich hatte die Frage ja auch an die Kliniker gestellt. Wer von den Klinikern hat denn Lust, das zu beantworten? – Herr Professor Mall.

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Ich kann einmal versuchen anzufangen. Das ist eine Methode, die zum einen mitarbeiterunabhängig ist und deshalb bei Kindern in der betreffenden Altersgruppe schon durchführbar ist. Zum anderen ist es eine Methode, die empfindlicher ist als die herkömmliche Lungenfunktionsmessung, die Spirometrie. Außerdem ist es eine Methode, hinsichtlich derer wir in den letzten Jahren in Beobachtungsstudien zum Krankheitsverlauf und auch in verschiedenen Interventionsstudien zeigen konnten, auch international, dass sie empfindlich ist, sensitiv ist, um Ansprechen auf therapeutische Interventionen nachweisen zu können.

Ich denke, Ihre zentrale Frage bezog sich auf die Anwendung im Alltag. Es ist eine relativ neue Methode, die früher nur sehr kompliziert durchführbar war, weil man im Grunde selbstgebaute Messgeräte, Massenspektrometrie und all diese Dinge brauchte. Das hat sich seit einigen Jahren geändert. Es gibt kommerziell erhältliche Geräte, auch für diese Altersklasse, und das hat wirklich dazu geführt, dass die Methode jetzt in Deutschland wie auch in anderen Ländern an spezialisierten Zentren für Kinder in der Breite verfügbar ist.

Durch das europäische Studiennetzwerk, an dem sich alle großen Mukoviszidosezentren beteiligen, werden jetzt Schulungen für diese Methode angeboten. Zudem haben wir im Deutschen Zentrum für Lungenforschung, woran immerhin fünf große Mukoviszidose-Zentren beteiligt sind, auch multizentrische Implementierungs- und Validierungsstudien gemacht, wobei wir in der Altersgruppe, die wir heute besprechen, aber auch sogar bei kleineren Kindern die Untersuchung regelmäßig durchführen, sodass man sagen kann, dass diese Methode zwischenzeitlich in Deutschland auch für die Diagnostik und die Verlaufskontrolle im Alltag zur Verfügung steht.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Ergänzung Frau Dr. Dittrich.

**Frau PD Dr. Dittrich (AGAM/FGM):** Ich komme von der Medizinischen Hochschule Hannover und bin Oberärztin in der dortigen Mukoviszidose-Ambulanz, wo wir 200 Kinder unter 18 betreuen und damit mit Abstand die größte pädiatrische Einrichtung für die Versorgung dieser Patienten sind. Wir haben schon vor fünf Jahren aus den Gründen, die Herr Professor Mall bereits ausgeführt hat, bei den Kindern unter sechs begonnen, die Verlaufskontrollen ausschließlich über Lung Clearance Index vorzunehmen, weil die Spirometrie in dieser Altersgruppe nicht sensitiv genug ist, und haben gerade dieses Jahr beschlossen, das auszuweiten, nämlich dass wir auch die Kinder bis zum zehnten Lebensjahr primär über den LCI untersuchen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an die Kliniker: Ist es so, wie der pharmazeutische Unternehmer gesagt hat, dass die Therapie bei den Kindern so früh wie möglich begonnen werden sollte?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer macht das? – Professor Mall.

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Das kann ich nur absolut unterstützen. In den letzten Jahren sind wir davon ausgegangen. Mit den symptomorientierten Therapien, die wir haben, sind viele Kinder in dem Alter noch klinisch unauffällig, haben relativ wenig sogenannte pulmonale Exazerbationen, und es geht ihnen relativ gut. Nichtsdestotrotz weiß man aus Untersuchungen an Säuglingen, die jetzt eben im Neugeborenen-Screening untersucht wurden – mit Hilfe von bildgebenden Verfahren, CT und MRT, mit Hilfe dieser Lungenfunktionsmethode, mit bronchoalveolärer Lavage –, ebenso von einer großen Studie in Australien, dass die Kinder keineswegs lungengesund sind: Es gibt bereits in den ersten Lebensmonaten eine chronische neutrophile Entzündung, es werden schon pathologische Keime nachgewiesen, es sammelt sich Schleim in der Lunge an, und es kommt zu destruktiven Prozessen, die schon im Kleinkindalter zu Bronchiektasen führen, ohne dass man es unbedingt klinisch wahrnimmt.

Der Pathomechanismus ist von Geburt an vorhanden, Störungen dieser CFTR-Chloridkanäle stoßen es an und unterhalten diesen Pathomechanismus. Deshalb ist für uns völlig klar, dass eine möglichst frühzeitige Intervention und Verbesserung der Funktion der Chloridkanäle mit diesen Korrektoren, den CFTR-Modulatoren, ein absolut logischer Weg ist, den man unbedingt beschreiten sollte.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Wieseler, Frau Wenzel-Seifert und Herr Lenzen. – Frau Wieseler zunächst.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich habe noch eine Frage zu dem Lung Clearance Index. Da haben wir in unserem Bericht beschrieben, dass Sie das nur in einzelnen Zentren durchgeführt haben, was an sich nicht primär das Problem ist. Vielmehr besteht das Problem, was wir in den Daten gesehen haben, darin, dass sehr viele Auswertungen fehlen. Auch von denjenigen Patienten, die in dieser Substudie in den spezialisierten Zentren untersucht wurden, fehlen 54 Prozent der Patienten in der Auswertung. Das kann ich nach Ihrer Beschreibung nicht ganz nachvollziehen, weil Sie darin einerseits darlegen, das sei eben nicht wie bei den Lungenfunktionsparametern von der Mitwirkung abhängig, während Sie andererseits gleichzeitig beschreiben, dass das nun doch ein schon seit einigen Jahren etabliertes Verfahren zu sein scheint. Das ist also etwas, was die Auswertung für uns ausgesprochen fraglich macht. Ich weiß nicht, ob der pU sich nochmals zu den fehlenden Daten äußern könnte, jetzt unter der Beschreibung, dass dieses Verfahren doch eigentlich etabliert ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Dr. Banik.

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Wir müssen sagen, dass wir diese Situation natürlich auch bedauern, die Sie gefunden haben und jetzt noch mal beschreiben, dass es eben doch viele fehlende Werte gibt, mehr als nötig gewesen wäre, weil die Durchführung des Tests auch in der Studie eben erst bei Kindern ab drei Jahren überhaupt vorgeschrieben war. Damit ist automatisch ein gewisser Fehlanteil vorgegeben. Zudem haben wir leider auch die Situation, dass wir zum einen Kinder haben, die keine valide Baseline-Messung haben, und zum anderen Kinder, die keine valide Messung nach 24 Wochen haben, und das sind nicht gleichen. Insofern haben wir sozusagen von der etwas günstigeren Zahl beim Studienbeginn eben nicht für alle Kinder wirklich auswertbare Differenzmessungen.

Das führt dann zu diesem Ergebnis, wie Sie gesagt haben, was aber nichtsdestotrotz immer noch in der Altersgruppe der schon etwas schwerer betroffenen und damit etwas älteren Patienten zu einer signifikanten Verbesserung geführt hat, bei nur 14 auswertbaren Patienten in diesem Stratum. Das Ausmaß des Effektes ist aber von der gleichen Größe, wie wir das auch bei den Sechs- bis Elfjährigen insgesamt gesehen haben. Man muss sich nur vor Augen führen, dass es bei den Sechs- bis Elfjährigen immerhin 100 Kinder waren, und hier haben wir also bei 14 mit dem gleichen Ausmaß die Signifikanz erreicht. Das Problem kann nur daran liegen – wie gesagt, Detailinformationen liegen uns daraus nicht vor –, dass es eben bei der von vornherein reduzierten Zahl der Kinder, bei denen der Test durchgeführt werden konnte, eben doch zu Fehlern bei den Messungen gekommen ist – Berichte, woran das lag, liegen uns nicht vor –, sodass eben keine bessere Datenlage vorhanden ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe auch noch eine Frage zum LCI. Sie erwähnten gerade, dass Sie jetzt damit anfangen, bei Kindern unter zehn Jahren bei Ihnen in der MHH die Daten zu erheben. Vielleicht habe ich das falsch verstanden.

**Frau PD Dr. Ditrich (AGAM/FGM):** Das ist ein Missverständnis. Wir benutzen das als primären Parameter. Wir messen das schon sehr lange, aber wir haben bisher die Spirometrie genutzt, weil sich der Gesundheitszustand der Patienten insgesamt in den letzten Jahren deutlich verbessert hat, sodass wir inzwischen mit der Spirometrie nicht mehr sensitiv genug sind.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich würde meine Frage trotzdem noch zu Ende bringen. Wenn es trotzdem erst mal ein relativ neues Verfahren ist, stellt sich die Frage: Wie sicher ist es denn, dass man da schon sensitiv Veränderungen in dieser Altersgruppe findet? Wir haben ja schon einige Verfahren durchgemacht und wissen ja, dass die Veränderungen, die wir so normalerweise als patientenrelevant erachtet haben, sich eigentlich erst ab zwölf Jahren zeigten, also die Exazerbationen, und dass das dann so langsam ein progredienter Prozess ist, dass der Umbau des Lungengewebes bereits mit null oder ganz am Anfang beginnt. Ab wann kann man das mit diesem Verfahren erfassen? Wenn Sie sagen, FEV<sub>1</sub> sei nicht ausreichend sensitiv, wie effektiv ist denn das in diesem Segment der Kinder von zwei bis fünf Jahren, und sind das Daten, die auch schon so belastbar sind, dass man sie zur Grundlage von klinischen Studien macht, oder ist das jetzt eher noch eine Forschungsfrage?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Mall.

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Ich will das einmal so beantworten: Wir haben im Deutschen Zentrum für Lungenforschung eine randomisierte kontrollierte Studie bei Säuglingen mit Mukoviszidose mit inhaliertem hypertonem versus isotonem Kochsalz durchgeführt, und dort konnten wir mit longitudinalen Messungen des LCI zeigen, dass diese Methode bereits im ersten Lebensjahr sensitiv ist, um Veränderungen und Therapieeffekte nachzuweisen.

Die Datenlage insgesamt – jetzt wird der Vorsitzende sagen, das ist nicht die Altersgruppe, die wir heute besprechen – bei den Zwei- bis Fünfjährigen ist dahin gehend auch sehr gut, sodass man Veränderungen sowohl hinsichtlich einer Zunahme der Veränderungen mit zunehmendem Alter bei klinisch stabilen Kindern, Veränderungen im Rahmen von Exazerbationen und symptomatischen Therapien von Exazerbationen, als auch Korrelationen mit anderen Parametern der Schwere der Lungenerkrankung feststellen kann. Das ist mittlerweile in der Literatur sehr gut dokumentiert.

Ich will vielleicht noch eine Anmerkung zu den patientenorientierten Endpunkten machen; das ist natürlich sehr wichtig. Wir sind in der glücklichen Situation, dass wir die kleinen Kinder mit den symptomorientierten Therapien so gut behandeln können, dass sie eben im Kleinkindalter nicht mehr versterben und dass sie relativ wenige pulmonale Exazerbationen und Symptome haben. Deshalb können wir diese klassischen Parameter einfach nicht heranziehen.

Aus meiner Sicht ist für eine genetische Erkrankung, die einen Defekt an diesen Chloridkanälen bewirkt, der Schweißtest ein ganz wichtiger Endpunkt. Das ist nämlich ein Endpunkt für die CFTR-Funktion, die mit dem Medikament noch nicht perfekt, aber zumindest partiell wiederhergestellt werden kann. Der obere Grenzwert für das Schweißchlorid liegt im Bereich von 60 mmol/l; im Blut haben wir etwa 100 bis 120 mmol/l

Chlorid. Wie Sie hier in dieser Studie bei den Zwei- bis Fünfjährigen gesehen haben, wurde das Schweißchlorid um über 30 mmol/l reduziert. Das ist übrigens eine Veränderung, die wir ansonsten in einer anderen Altersgruppe noch nicht beobachtet haben und die auch dafür spricht, dass die funktionelle Korrektur bei kleinen Kindern eventuell sogar noch besser funktioniert als bei älteren Patienten. Dies unterstreicht eben, dass wir in dieser Altersgruppe einen therapeutischen Effekt erwarten können, der mindestens so gut ist wie in den älteren Altersgruppen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Lenzen.

**Herr Dr. Lenzen:** Ich habe zwei Fragen. Die erste Frage richtet sich an die klinischen Stellungnehmer. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat in ihrer Stellungnahme explizit auf die Hepatotoxizität hingewiesen, und auch in der Zulassungsstudie haben ja mehrere Kinder die Behandlung aufgrund einer Transaminasenerhöhung abgebrochen. Können Sie einmal sagen, wie Sie das aus klinischer Sicht einschätzen, gerade in dieser besonders vulnerablen Population von zwei bis fünf Jahren, und wie Sie dies, wenn Sie ein Kind behandelten, monitorierten?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Mehl-Schmedes, bitte schön.

**Frau Dr. Mehl-Schmedes (Charité):** Zu dem Zweiten, dem Monitorieren: Das lässt sich am ehesten, am häufigsten, am einfachsten über Blutentnahme bewerkstelligen, über die sogenannten Leberwerte, die Transaminasen. Das ist das, was auch in der Studie verwendet wurde, was aber auch in der Klinik verwendet wird, um erste Anzeichen einer Hepatotoxizität von medikamentösen Interventionen zu beobachten.

Zu dem ersten Teil der Frage: Wir haben inzwischen beobachtet, gerade auch im Rahmen vieler Interventionen, dass die Kinder mit Mukoviszidose ja häufiger leicht erhöhte Leberwerte haben, Transaminasen, und dass dies auch sehr schwankend ist. In den Verläufen sehen wir häufig mal erhöhte Leberwerte, die sich, ohne dass man irgendetwas an der Therapie verändert, auch wieder normalisieren. Insofern ist das, glaube ich, auch immer relativ schwierig auf eine bestimmte Ursache zurückzuführen.

In der jetzigen Studie waren wir nicht beteiligt. Bei den etwas älteren Kindern können wir sagen, dass wir es insgesamt – jetzt auch schon ab sechs Jahren – viel einsetzen und da eine sehr gute Verträglichkeit, eigentlich eine deutlich bessere Verträglichkeit als bei den Älteren, bei den Erwachsenen, gesehen haben. Insofern hätte ich da nicht so viel Bedenken, weil es sich gut monitorieren lässt und weil wir insgesamt den Eindruck haben: Je kleiner die Kinder sind, desto besser vertragen sie es.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielleicht noch ergänzend Herr Dr. Patchev, ehe Sie dann noch ergänzend fragen, Herr Lenzen. – Bitte schön.

**Herr Dr. Patchev (Vertex):** Nur ganz kurz: Es gab drei Patienten, die die Studie aufgrund von erhöhten Transaminasen abgebrochen haben. Das war aber auch im Protokoll so definiert, dass dann, wenn der Arzt keine alternative Ursache feststellt und ein bestimmter Schwellenwert überschritten wird, die Therapie abzusetzen ist. Das alles waren asymptotische Transaminasenerhöhungen, und keines der Kinder hatte begleitende Bilirubinerhöhungen, Gelbsucht oder andere Parameter einer schweren Leberfunktionsstörung. Bei allen drei Patienten sind, nachdem sie die Therapie abgebrochen

haben, die Werte für die Transaminasen wieder heruntergegangen; alle drei haben sich davon komplett erholt. Das ist kein irreversibler Schaden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Lenzen, bitte schön.

**Herr Dr. Lenzen:** Vielen Dank, Frau Schmedes. Ich habe es mir schon gedacht, dass Sie natürlich die Leberwerte bestimmen. Wie häufig machen Sie das denn? So war die Frage gemeint. Es ging darum, wie häufig Sie das monitorieren. Gerade bei kleinen Kindern ist ja eine Blutentnahme nicht so ganz leicht. Wie engmaschig würden Sie die dann monitorieren?

**Frau Dr. Mehl-Schmedes (Charité):** Meinen Sie, wie wir das bisher machen oder dann, wenn wir die Therapie beginnen würden? Wahrscheinlich unter dieser Therapie.

**Herr Dr. Lenzen:** Sowohl als auch; das finde ich beides interessant.

**Frau Dr. Mehl-Schmedes (Charité):** Üblicherweise ist es jetzt so, dass wir das einmal jährlich machen, natürlich jederzeit auch, sollte es einen klinischen Anlass geben. Aber üblicherweise geschieht das einmal im Jahr. Ansonsten wird es selbstverständlich gemacht, wenn man Medikamente ansetzt, von denen man weiß, dass sie da Probleme verursachen könnten; das kann ja auch Antibiotika sein. Zum Beispiel monitorieren wir das unter Antibiotika so, dass wir üblicherweise nur nach 14 Tagen noch einmal eine Kontrolle machen. Ich denke, bei solch einer Therapie könnte man das sicherlich initial monatlich monitorieren, mindestens alle drei Monate in jedem Fall.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Jetzt ist Frau Bend dran und dann Frau Bickel.

**Frau Bend:** Ich habe zwei Fragen an die Kliniker. Meine erste Frage ist eigentlich gerade schon fast komplett beantwortet worden; sie wäre etwas allgemeiner gewesen, weil wir ja wissen, dass bei älteren Patienten Lumacaftor/Ivacaftor durchaus zu Nebenwirkungen geführt hat. Mich interessiert, ob das so war und wie da die Situation, jetzt einmal unabhängig von den Transaminasen, bei den Zwei- bis Fünfjährigen ist. Die zweite Frage bezieht sich auf die Pankreas-Elastase; da gab es ja diese signifikante Verbesserung. Für wie patientenrelevant halten Sie das?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer beantwortet das? – Frau Dittrich, bitte.

**Frau PD Dr. Dittrich (AGAM/FGM):** Bezüglich der Nebenwirkungen kann ich mich meiner Kollegin nur anschließen, dass wir bei den jüngeren Patienten deutlich weniger Nebenwirkungen sehen. Die Nebenwirkungen bei den erwachsenen Patienten und insbesondere die Gründe für Abbrüche waren ja vor allem pulmonale Nebenwirkungen bei Patienten, die pulmonal eben schon deutlich schwerer betroffen sind, als dies die Kinder sind; diese sehen wir eigentlich auch schon in der Gruppe von Sechs- bis Elfjährigen gar nicht.

Im Hinblick auf die hepatotoxischen Nebenwirkungen sehen wir in der Gruppe der Sechs- bis Elfjährigen durchaus auch die beschriebenen Transaminasenerhöhungen, aber nicht über das hinausgehend, was wir bei den älteren Patienten gesehen haben, eher weniger. Auch da kann ich mich nur anschließen: Wir haben bisher keinen Patienten gehabt – wir behandeln

inzwischen in der gesamten Ambulanz 75 Patienten mit diesem Kombinationspräparat –, bei dem diese hepatotoxischen Nebenwirkungen irreversibel gewesen wären.

Die zweite Frage betraf die Pankreas-Elastase. Ich halte es für einen extrem wichtigen Parameter, insbesondere in dieser Altersgruppe, weil die zwei- bis fünfjährigen Kinder ja typischerweise bisher diejenigen Patienten gewesen sind, die noch recht lungengesund waren, die aber oft Probleme mit der Gewichtszunahme hatten. Das ist vor Einführung des Neugeborenen-Screenings in dieser Altersgruppe eigentlich der Hauptgrund für die klinische Diagnose gewesen. Bevor das Neugeborenen-Screening 2016 eingeführt wurde, wurden die Patienten ja klinisch diagnostiziert, und der größere Teil wurde über eine Gedeihstörung diagnostiziert. Das heißt, wir wissen, dass diese Kinder schon ganz früh aufgrund der gestörten Pankreasfunktion Probleme mit der Gewichtszunahme haben. Somit ist es natürlich ein sehr erfolgversprechender Parameter, wenn es gelingt, diesen Effekt zu verbessern. Das zeigt sich meines Erachtens auch darin, dass wir bei unseren Patienten – wie gesagt, wir behandeln jetzt etwa 75 Patienten mit Orkambi – einmal nach der BMI-Zunahme unter der Therapie geguckt haben. Sie sind natürlich unterschiedlich lange auf der Therapie. Von daher ist dies sicherlich keine statistisch besonders belastbare Aussage; aber wir sehen durchaus Hinweise, dass die Gewichtszunahme umso besser ist, je jünger die Patienten sind, das heißt, je früher wir anfangen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, wieso Sie hier in diesem Fall eine einarmige Studie vorgelegt haben. Wir wissen, es läuft noch ein Placebo-Vergleich. Aber warum wurde jetzt nur diese einarmige Studie durchgeführt? Meines Erachtens haben Sie ja auch in den anderen Alterskohorten immer RCTs vorgelegt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Dr. Patchev.

**Herr Dr. Patchev (Vertex):** Der Grund, warum hier eine einarmige Studie vorgelegt wird, besteht darin, dass wir bei den jüngeren Populationen so schnell wie möglich in diese Therapie kommen müssen. Bei einer Erkrankung, bei der der Krankheitsverlauf ohne diese Therapie so gut dokumentiert ist, bei der wir so gut wissen, wie es den älteren Populationen geht und welche deutliche Wirkung das Medikament bei den älteren Populationen zeigt, sehen wir das auch als gerechtfertigt. Im Übrigen wurde dies für Ivacaftor bei den Patienten mit Gating-Mutationen auch gemacht, sodass quasi ab dieser Altersgruppe ebenfalls eine einarmige Studie für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden konnte. Wir haben aber auch in dieser Studie noch einmal diese Auswaschphase, die auch eine bestimmte Möglichkeit bietet, die Effektkausalität abzuleiten und auch sicherzustellen. Vor diesem Hintergrund ist diese Studie eben als Zulassungsstudie von den Regulatoren auch so akzeptiert worden.

Die RCT, die auch Sie, Herr Vorsitzender, angesprochen haben, ist eine Studie, die nur in Deutschland stattfindet, an sehr wenigen, sehr hoch spezialisierten Zentren. Sie verfolgt eine andere Fragestellung, nämlich zu analysieren, wie man einerseits die frühen Lungenveränderungen, die auch Herr Mall im Zusammenhang mit der Bildgebung angesprochen hat, in diesem sehr frühen Alter darstellen und quantifizieren kann, und andererseits, wie da der Effekt durch die Orkambi-Therapie ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Nachfrage Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Das wäre jetzt meine nächste Frage gewesen: Was sind eigentlich die Endpunkte, die Sie in diesem RCT erheben? Das sind keine solchen Endpunkte wie der LCI oder FEV<sub>1</sub> oder Exazerbationen, die wir bislang betrachtet haben?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Patchev.

**Herr Dr. Patchev (Vertex):** Der primäre Endpunkt ist, wie schon gesagt, im Rahmen der Bildgebung die Lungenveränderungen zu quantifizieren und zu bewerten. LCI ist ein sekundärer Endpunkt im Rahmen dieser Studie, auch ab dem Alter von drei Jahren. Auch die Exazerbationen werden natürlich erfasst, genauso wie Schweißchlorid, wie Pankreasenzyme und eben auch Sicherheitsparameter. Der primäre Zweck, wofür diese Studie stattfindet, besteht eben darin, sich die Art der Lungenveränderungen und deren Modifikation anzuschauen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Nochmalige Nachfrage, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Aus dem Postulat heraus, das sich in diesen anderen Endpunkten – LCI, FEV<sub>1</sub> – wahrscheinlich in dieser Altersgruppe nichts zeigen wird – Oder würde man beim LCI in dieser Altersgruppe überhaupt schon einen Unterschied sehen?

**Herr Dr. Patchev (Vertex):** Wenn Sie erlauben, würde ich auch diese Frage gern Herrn Professor Mall oder den Klinikern überlassen. Wir glauben, dass dies schon so ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Das machen wir so. – Herr Professor Mall, Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Danke. – Das Folgende sage ich jetzt einmal in meiner Rolle als Studienleiter, als LKP dieser Studie; auch Frau Dittrich beteiligt sich in Hannover hieran. In der Tat erwarten wir, dass der LCI dort genauso gut funktioniert. Wir haben dieses Studienprotokoll gemeinsam mit dem Sponsor zu einer Zeit geplant, als man das noch nicht wusste; vor drei bis vier Jahren haben wir damit begonnen. Wir arbeiten in der Tat parallel an diesen zwei Endpunkten, der Bildgebung mit MRT als röntgenstrahlenfreier Methode und dem LCI. Warum in dem Protokoll dort das MRT der primäre Endpunkt ist, weiß ich nicht; das ist aus meiner Sicht eher zufällig so entstanden. Aber es werden alle Endpunkte erfasst, und wir erwarten, dass uns der LCI auch die Antwort geben wird.

Vielleicht noch als kurze Ergänzung auf Ihre Frage: Randomisierte Studien in dieser Altersgruppe sind das, was aus meiner Sicht als Kliniker für die Zukunft wichtig wird, was aber bisher absolutes Neuland ist. Ich denke, die Studie, die der Sponsor jetzt macht, ist eine der ersten randomisierten Studien überhaupt in dieser Altersklasse. Ich halte es für ein sehr wichtiges Zeichen und eine wichtige Entwicklung, diesen Weg zu gehen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Einmal noch, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Meine letzte Frage: Wann ist diese Studie beendet, oder wann können wir mit den Ergebnissen der Studie rechnen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Patchev.

**Herr Dr. Patchev (Vertex):** Die Studie hat im Winter letzten Jahres mit der Rekrutierung begonnen; die Rekrutierung läuft noch. Wir erwarten die ersten Ergebnisse von primären Endpunkten wahrscheinlich in etwa eineinhalb bis knapp zwei Jahren.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Lenzen ist jetzt dran.

**Herr Dr. Lenzen:** Meine Frage dreht sich auch um Evidenz in Form von RCTs. Die EMA wollte ja durchaus auch weitere Daten sehen. Ist die Studie, von der Sie gerade gesprochen haben, auch die Post-Authorisation Efficacy Study? – Sie schütteln den Kopf. Dann können Sie zu dieser Studie bitte auch nochmals etwas sagen: Welche Art Studie ist das? Welche Evidenz wird da generiert werden? Welche Endpunkte werden erhoben, und wann rechnen Sie da mit Daten?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Patchev.

**Herr Dr. Patchev (Vertex):** Die Post-Authorisation Effectiveness Study, die von der EMA jetzt mandatiert wurde, wird so ähnlich aufgesetzt, wie es sie auch schon für Kalydeco gibt. Das ist eine registerbasierte Studie, wobei man sich, soweit ich informiert bin, auch geeinigt hat, dass man auf das US-amerikanische und einige wenige europäische Register zugreift. Ich glaube nicht, dass das deutsche Register da mit beteiligt ist, einfach weil in diesen anderen Ländern das Medikament schon länger auf dem Markt ist und man eben schneller an die Ergebnisse herankommt. Ich weiß nicht, wann da die ersten Analysen geplant sind.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Nachfrage?

**Herr Dr. Lenzen:** Wird das in irgendeiner Form eine kontrollierte Studie sein, oder wird das ebenfalls eine einarmige Studie? Können Sie vielleicht noch etwas mehr zu Design und Endpunkten sagen?

**Herr Dr. Patchev (Vertex):** Die Studie wird eine Kohortenstudie. Wenn man das so macht wie bei Kalydeco – ich weiß das auch nur aus dem EPAR –, dann wird man sich für die Kontrollkohorte Patienten mit Mutationen suchen, für die das Medikament, das wir untersuchen, nicht zugelassen ist. Also, das sind die Patienten mit sogenannten Minimal Function Mutations, für die momentan kein CFTR-Modulator verfügbar ist. Das sind aber nicht Patienten mit dem identischen Genotyp, sondern mit einem klinisch vergleichbaren Genotyp. Sie fungieren als Kontrollkohorte, und diejenigen Patienten, die Orkambi erhalten, sind dann eben die Verum-Gruppe. Also, es wird letzten Endes ein vergleichendes Studiendesign sein, aber nicht randomisiert, und die Kontrollkohorte ist nicht identisch mit der untersuchten Kohorte.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Jetzt Frau Wieseler und dann Frau Wenzel-Seifert. – Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Danke schön. – Vielleicht können Sie für die Kohorte die Patienten aus England nehmen. Da ist das Präparat ja nicht verfügbar, da können Sie die Mutation nehmen.

Ich habe nochmals eine Frage zu dem Vergleich. Wir haben es in unserem Bericht ja auch schon beschrieben: Was uns eben grundsätzlich fehlt, ist ein Vergleich. Das ist ja notwendig in diesem Verfahren, um zu beschreiben, ob wir einen Zusatznutzen im Vergleich zur

zweckmäßigen Vergleichstherapie haben. Jetzt habe ich mehrfach aus Ihren Beschreibungen gehört, dass der natürliche Verlauf ohne Behandlung eigentlich relativ gut charakterisiert ist. Sie beschreiben das auch selbst in Ihrer Stellungnahme. Deshalb ist für mich unklar, warum Sie das im Bericht nicht dargestellt haben. Sie haben keinerlei Recherche zu Studien nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemacht, haben auch keine Darstellung gemacht, sodass wir zumindest hätten prüfen können, wie der Vergleich aussieht, ob es zu dramatischen Effekten kommt, die die Ableitung eines Zusatznutzens auch in einer solchen Situation durchaus zulassen würden. Sie haben aber eben keinerlei vergleichende Daten vorgelegt. Das macht die Sache für uns so schwierig.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Wer macht das? – Herr Banik, bitte schön.

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Tatsächlich haben wir für das Dossier selber nicht allein nach diesen Studien für die Vergleichsgruppe gesucht, einerseits mit der Kenntnis des Hintergrundes, dass es sie nicht gibt, und andererseits auch, weil wir tatsächlich nicht vermutet haben, dass das IQWiG sie herangezogen hätte, weil indirekte, nicht adjustierte Vergleiche für sie ja gar nicht herangezogen werden.

Aber wir haben uns eben auch auf die verfügbare Evidenz gestürzt und haben dies zum Beispiel in der Stellungnahme noch einmal dargestellt, weil wir wissen, wie die Patienten sich darstellen, wenn sie aus unseren eigenen Studien ab dem sechsten Lebensjahr beobachtet werden. Man sieht sozusagen, wie sich die Progredienz, über die wir die ganze Zeit sprechen, auswirkt: Wenn Patienten allein mit der besten verfügbaren Therapie behandelt werden, dann verschlechtern sie sich eben kontinuierlich. Das kann man am LCI zeigen, das kann man später auch am FEV<sub>1</sub> zeigen, an den Exazerbationen auch überwiegend erst später. Deshalb ist das so.

Wir haben auch für die Stellungnahme noch mal nachrecherchiert. Es gibt keine Studien, Registerstudien, die nur dieses Kollektiv der Kinder von zwei bis fünf Jahren untersuchen. Deshalb bezieht sich diese Bemerkung oder dieses Statement, der progrediente Verlauf generell sei bekannt, eben auf das Kontinuum, nicht nur auf diese ausgewählte Gruppe, sondern darauf, dass wir sozusagen punktuell durch unsere eigenen Studien ab dem sechsten Lebensjahr bzw. ab dem zwölften Lebensjahr sehen, wie sich die Patienten darstellen, die bis dahin ja nur Best Supportive Care bekommen konnten.

Deshalb ist das so gemacht worden. Es ist uns klar, dass es sozusagen für die klassische vergleichende Evidenzbewertung eben bei der einarmigen Studie bleibt. Wir haben zusätzlich eben nur das, wovon wir durchaus meinen, dass es ein sehr gutes Zusatzargument ist, nämlich diese Wash-out-Phase, die zeigt, dass in den kausal mit der Erkrankung und mit der Therapie verbundenen Parametern die Effekte in 14 Tagen praktisch wieder völlig zurückgehen, sodass wir immerhin diesen zusätzlichen deutlichen Hinweis auf das tatsächliche Proof of Concept des Medikamentes vorlegen konnten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Banik. – Frau Wieseler, noch eine Nachfrage.

**Frau Dr. Wieseler:** Verstehe ich Sie dann richtig, dass Sie sagen, Sie erwarten in der Population der Zwei- bis Fünfjährigen, wenn Sie die vorhandenen Daten zu denen Ihrer einarmigen Studie kontrastieren würden, eigentlich gar keine Unterschiede in den Endpunkten, sondern Sie würden lediglich im weiteren Verlauf, im weiteren Lebensweg der

Kinder über dieses Alter hinaus Unterschiede erwarten? So habe ich Sie jetzt verstanden; deshalb meine Nachfrage.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Banik.

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Da haben sie mich leider falsch verstanden. Es handelt sich ja sowieso um ein Kontinuum, das jetzt im Rahmen der Entwicklungsstrategie in drei Schubladen unterteilt ist, eben Patienten ab zwölf, von sechs bis elf und von zwei bis fünf, und natürlich gibt es da Übergänge. Aber wir wollten damit nicht sagen, dass man in dieser Gruppe Zwei- bis Fünfjährige nichts beobachten kann. Wir haben ja auch gezeigt und beobachtet. Aber insgesamt ist sozusagen die Progredienz vorgegeben und entwickelt sich so, wie wir das anhand unserer Studien-Baseline-Daten zeigen konnten, in Ermangelung der anderen Daten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Noch eine weitere Nachfrage? – Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielleicht verstehe ich es auch einfach nicht. Ich schaue zum Beispiel auf die Daten zu den Exazerbationen. Sie haben 30 Prozent Exazerbationen in der Studie. Wenn Sie sagen und ich hier in Ihrer Stellungnahme lese, der natürliche Verlauf bei einer rein symptomatischen Behandlung – das heißt bei einer Behandlung mit der gegenwärtigen zVT – sei sehr gut dokumentiert und bekannt, dann frage ich mich: Warum haben Sie diese Studie nicht recherchiert und die Exazerbationsfrequenz dieser Patienten unter dieser symptomatischen Behandlung Ihren Ergebnissen gegenübergestellt? Das ist mir einfach nicht klar.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Banik, bitte.

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Ich kann und muss mich da leider wiederholen, dass wir eben über den Verlauf sozusagen das gesamte Kollektiv beobachten und kennen. Das Fehlen von reinen Daten unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Zwei- bis Fünfjährige muss wirklich konstatiert werden. Es gibt diese separaten Daten nicht. Den weiteren, darüber hinausgehenden Verlauf haben wir gezeigt, und es wurde hier mehrfach betont, wie er sich verhält; deshalb fehlt das eben.

Um noch einmal auf Exazerbationen einzugehen: Sie sind, wie Herr Professor Mall und ebenso Frau Dittrich bereits sagte, Ereignisse, die durch die Fortschritte auch mit der besten symptomatischen Therapie jetzt bei den Zwei- bis Fünfjährigen so selten geworden sind, dass wir eben in der Studie auch keine Verbesserungen zeigen konnten. Das ist auch ein Unterschied, der sich durch die Krankheitsprogredienz zu den älteren Patientengruppen und den Studienergebnissen in diesen älteren Gruppen zwangsläufig ergibt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Dazu liegen direkt zwei Wortmeldungen vor. – Herr Dr. Rasch zunächst, bitte.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Frau Wieseler, Ihre Intention zielt ja darauf ab, dass der Hersteller hier hätte einen historischen Vergleich durchführen können, um einen dramatischen Effekt zu zeigen. Der Gesetzgeber hat nun einmal vorgesehen, dass genau für solche Konstellationen ein Evidenztransfer vorgesehen ist. Der Gesetzgeber hat hier nicht den dramatischen Effekt als Voraussetzung definiert, und genau dies erklärt das Vorgehen des Herstellers. Der G-BA

hat für genau diese Indikation, für genau dieses Arzneimittel den Zusatznutzen ab sechs Jahren und ab zwölf Jahren gesehen, und genau das ist das Vorgehen des Herstellers gewesen, nicht aber das, was das IQWiG hier als allein akzeptablen Weg darstellt, einen dramatischen Effekt zeigen zu müssen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Dann zunächst Herr Professor Mall, danach Sie noch mal, bitte.

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Ich möchte das noch einmal kommentieren. Es gibt einen dramatischen Effekt in der durchgeführten Open-label-Studie, der bisher mit Best Symptomatic Care nicht erzielt werden konnte. Standard of Care für die Behandlung der exokrinen Pankreasinsuffizienz ist eine Substitution mit Verdauungsenzymen. Wenn man das macht, dann kann man zwar, sofern man es sehr gut macht, erreichen, dass die Kinder an Gewicht zunehmen, und man kann der Gedeihstörung entgegenwirken. Man schafft es aber nicht, dass sich das exokrine Pankreas, die Bauchspeicheldrüse, in ihrer Funktion erholt. Das zeigt eben, das erste Mal übrigens bei Kindern mit diesem Genotyp, mit der Homozygotie für diese zwei schweren Mutationen, dass dies, wenn man sehr früh damit anfängt, prinzipiell möglich ist. Das ist noch nicht perfekt, das hat nicht bei allen Kindern funktioniert, es kommt nicht zu einer kompletten Rekonstitution; aber das ist eben ein Therapieeffekt, den man bisher noch nicht erzielen konnte. – Das wollte ich hier in dieser Diskussion nochmals anmerken.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Dann ist direkt dazu noch einmal Frau Dr. Dittrich dran.

**Frau PD Dr. Dittrich (AGAM/FGM):** Mit Best Symptomatic Care erreichen Sie natürlich auch nicht diesen Abfall des Wertes beim Schweißtest, weil Best Symptomatic Care ja lediglich eine symptomatische Therapie ist, mit der Sie nicht an der Basisursache der Erkrankung angreifen. Zudem müsste man aus wissenschaftlicher Sicht, wenn Sie eine historische Vergleichsgruppe von Zwei- bis Fünfjährigen hinzuzögen, feststellen, dass sich die Therapie der Erkrankung in den letzten fünf bis zehn Jahren ganz jenseits der Modulatoren deutlich verbessert hat, sodass es sehr schwierig sein wird, ausreichende Daten zu erheben, anhand derer eine solche Kontrastierung möglich wäre. Das ist ja etwas, wofür wir Kinderärzte doch recht lange plädieren: dass man eben auch versuchen muss, in dieser Altersgruppe RCTs zu machen. Das ist sehr schwierig; all diejenigen, die zwei- bis fünfjährige Kinder haben, können sich das vielleicht vorstellen. Aber trotzdem wäre das aus meiner Sicht wissenschaftlich der korrektere Vergleich, nicht aber eine Vergleichsgruppe, die historisch schlechter behandelt wurde.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich hatte eigentlich eine andere Frage, die ich vielleicht noch zurückstelle. – Würde man zu dem, was Sie eben zur Pankreasinsuffizienz erwähnt haben, nicht erwarten, dass sich das im Körpergewicht, im BMI, im Perzentil zur Entwicklung usw. niederschlägt? Würden Sie die Daten – es sind ja intraindividuelle Vergleiche, die hier gemacht wurden – auch dahin gehend interpretieren?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Mall.

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Das ist eine gute Frage. Natürlich, wenn man zum einen eine ausreichend große Gruppe und zum anderen dann eben im Idealfall auch eine Placebo-Kontrolle hat, dann würde man das erwarten. Die Schwierigkeit der Interpretation der Gewichtszunahme oder der Veränderung des BMI besteht in dieser Altersgruppe darin, dass es ein Alter ist, in dem die Kinder dramatisch an Gewicht zunehmen – das ist ein unglaublich dynamischer Prozess mit relativ hohen intra- und interindividuellen Unterschieden – und sie eben die Pankreasenzymersatztherapie bekommen. Das ist für mich die plausible Erklärung, warum man in dieser Studie keine dramatischen Unterschiede sieht. Trotzdem ist die Erholung des exokrinen Pankreas unter der Therapie für mich ein dramatischer Befund, den man bisher mit keiner anderen Therapie erreicht hat.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Dazu ergänzend Herr Patchev und dann nochmals Frau Wenzel-Seifert. – Herr Dr. Patchev, bitte.

**Herr Dr. Patchev (Vertex):** Vielen Dank. – Um auf Ihre Frage noch mal zu ergänzen: Anhand der Ausgangswerte der Kinder im z-Score, was ja im Prinzip dem entspricht, was Sie angesprochen haben, nämlich den Perzentilen, die wir aus den U-Heftchen kennen, sehen wir, dass die Kinder bei Baseline, vor allem die kleineren, eher im negativen Bereich sind, also unterhalb der 50. Perzentile. Unter der Therapie steigen sie in diesem z-Score. Das ist etwas, wie Professor Mall angesprochen hat, was ja altersnormiert ist. Das heißt, auch über diese Entwicklung, während derer wir die Kinder beobachtet haben, werden diese Daten altersnormiert. Da sehen wir eine signifikante Verbesserung dieser z-Scores; das heißt, die Kinder sind dann oberhalb der 50. Perzentile. Wenn wir die Behandlung abbrechen, dann geht es wieder nach unten, wenn auch nicht signifikant. – Dies sei gesagt, um das noch einmal zu untermauern.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Wenzel-Seifert noch einmal, bitte.

**Frau Wenzel-Seifert:** Noch eine andere Frage, die sich uns vorhin in der Diskussion gestellt hat, als wir uns überlegt haben, wie man eigentlich in Kenntnis der gesamten Entwicklung dieser Erkrankung ein RCT macht. Jetzt waren wir ganz erstaunt oder hatten es uns eigentlich gar nicht so richtig vorstellen können. Wenn man weiß, dass man in den höheren Gruppen Vorteile hat, und weiß, wie diese Erkrankung pathophysiologisch zustande kommt, und wenn man ein Screening ohnehin nicht im Alter von fünf Jahren macht, sondern bei Geburt – das hat ja wohl einen tieferen Sinn –, dann hat sich uns schon die Frage gestellt: Ist es eigentlich ethisch möglich, jetzt in Kenntnis der Daten, wie sie da sind, eine solche Studie zu machen, wie Sie sie jetzt auch schon durchführen? Diese Frage beantwortet sich; Sie sind ja offensichtlich durch die Ethikkommission gekommen. Nur bleibt die Frage: Wie läuft denn die Rekrutierung? Ich könnte mir vorstellen, dass es da durchaus Schwierigkeiten gibt, die Eltern davon zu überzeugen, diese Behandlung jetzt erst einmal nicht zu machen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Mall.

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Also, warum machen wir die Studien? Warum denken wir, dass es wichtig ist, RCTs zu machen, auch bei kleinen Kindern? Auf der einen Seite ist das bei der Einführung eines neuen Medikaments seit vielen Jahren der Goldstandard bei Erwachsenen, und als Kinderärzte denken wir natürlich: Warum sollen die Kinder den Goldstandard nicht bekommen? Selbstverständlich geht es um Langzeitsicherheit, und es

geht natürlich auch um Langzeittherapieeffekte. Deshalb denken wir, es ist wichtig. Auf der anderen Seite ist es ein völliges Neuland.

Ein weiterer Grund sind natürlich die Diskussionen, die wir hier haben: Um eine solche Therapie verfügbar und zugänglich zu machen, werden natürlich die Fragen gestellt und werden wir aufgefordert: Zeigen Sie, dass es wirklich funktioniert. – Das sind die drei wichtigen Gründe. Darüber hinaus ist es eben Neuland, und es ist auch eine schwierige Altersgruppe.

Das Folgende kommt jetzt auf Ihre Frage hinsichtlich der Ethik: Wir haben deshalb zum einen absichtlich eine 2:1 Randomisierung, sodass also doppelt so viele Kinder von vornherein das Verum bekommen als das Placebo, und wir haben zum anderen Placebo-Kontrolle über ein Jahr, gefolgt von einem zweiten Jahr der Open-label-Phase, während derer jeder das Medikament bekommt. Das war für die Ethikkommission akzeptabel; das ist auch für die Eltern, mit denen wir sprechen, akzeptabel. Die Rekrutierung läuft so, dass wir einen Großteil der betroffenen Zwei- bis Fünfjährigen in Deutschland für die Studie gewinnen konnten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Jetzt ist Frau Grell dran.

**Frau Dr. Grell:** Meine Frage geht auch noch einmal in diese Richtung. Sie sehen und hören ja, dass wir uns quälen, was Patientenrelevanz gerade bei diesen kleinen Kindern anbelangt, die noch recht asymptomatisch sind. Da fragen wir uns natürlich, ob Ihre Studie uns da vielleicht helfen kann. Ich hatte so mitgenommen, dass eigentlich Gedeihstörung, Gewichtsabnahme, Substitution mit Enzymen so ungefähr das Erste ist, was ich an klinischer Symptomatik erwarten würde. Könnten Sie sich vorstellen, dass die Studie, die Sie durchführen, dafür ausreichend sein könnte?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Professor Mall.

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Das hoffen wir natürlich. Ich denke, die Chancen sind auch deshalb gut, weil es eben eine longitudinale Beobachtung über einen Zeitraum von zwei Jahren ist. Das Ziel ist, insgesamt 50 Kinder zu rekrutieren. Wir sind im Moment bei einem Stand von 38 und wollen die Rekrutierung bis in den Herbst dieses Jahres abschließen. Aus dieser tatsächlich longitudinalen Verfolgung mit vierteljährlichen Vorstellungen und Untersuchungen über einen Zeitraum von zwei Jahren erhoffen und erwarten wir wirklich, auch mit den gesamten biostatistischen Abschätzungen, die wir mit den verfügbaren Daten machen konnten, dass wir die Fragen beantworten können.

Der Nachteil ist, auch für die Konversation heute, dass wir für eine zweijährige Studie mit Rekrutierung des letzten Patienten in diesem Herbst eben noch gute zwei Jahre warten müssen, um es Ihnen beantworten zu können.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Dr. Dittrich noch ergänzend dazu? – Bitte.

**Frau PD Dr. Dittrich (AGAM/FGM):** Ich wäre im Hinblick auf den konkreten Parameter Gedeihstörung auch insofern recht optimistisch, als wir in dieser von Professor Mall angesprochenen Studie mit hypertonem Kochsalz, die zwar kleinere Kinder betraf, uns eben auch diesen Parameter angeguckt haben, mit einer recht identischen Patientenzahl. Das war ja ein Therapeutikum, das nicht an der Bauchspeicheldrüse angreift, was aber eben die

Lungenerkrankung verbessern kann. Schwerere Lungenerkrankung bedeutet mehr Kalorienverbrauch, und da haben wir signifikante Effekte auf den BMI gesehen. Insofern hoffen wir, dass wir auch in dieser Studie von den Patientenzahlen her ausreichend aufgestellt sind, um dann Effekte zu sehen. Aber es wird ein bisschen dauern.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Ich schaue einmal in die Runde. Weitere Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, dann würde ich Ihnen, Herr Zinggeler, Gelegenheit geben, diese spannende Diskussion aus Ihrer Sicht zusammenzufassen. Sie haben sozusagen das Schlusswort. – Bitte schön.

**Herr Zinggeler (Vertex):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich probiere einmal, kurz zusammenzufassen, was wir heute gehört haben.

Es ist klar, Mukoviszidose ist eine genetische Stoffwechselerkrankung. Sie trifft schon die Kinder, wenn sie sich als Embryos entwickeln; die körperlichen Funktionen sind dann schon eingeschränkt. Wir haben auch heute klar von den Klinikern gehört, dass nach der Geburt die körperlichen Funktionen eingeschränkt sind und dass dies zu irreversiblen Schäden führt. Jedes Jahr kommen in Deutschland ungefähr 140 Kinder mit Mukoviszidose zur Welt. Dank des Neugeborenen-Screening-Programms können sie so früh wie möglich diagnostiziert werden. Jetzt haben sie auch mehrere Chancen, früh behandelt zu werden, nicht nur mit symptomatischer Therapie, sondern auch mit einer kausalen Therapie, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt. Das Therapieziel ist, den Gesundheitszustand – besonders die Lungenfunktion, aber auch andere Funktionen – so lange wie möglich zu erhalten.

Wir sind überzeugt, dass der frühe Einsatz von Orkambi ab zwei Jahren dazu beiträgt, Lungenschädigung zu vermeiden und damit den Krankheitsverlauf zielgerecht und nachhaltig zu verbessern. In den vergangenen Jahren hat der G-BA bereits für Orkambi bei Kindern ab zwölf Jahren und bei Kindern von sechs bis elf Jahren einen Zusatznutzen attestiert. Nun liegt die klinische Evidenz mit positiven Ergebnissen bei Kindern ab zwei Jahren vor. Die Übertragbarkeit des Zusatznutzens erscheint möglich; denn wir reden hier von der gleichen Erkrankung, der gleichen Mutation, dem gleichen Wirkmechanismus und einem Krankheitsverlauf. Das heißt, die Progression der Erkrankung und somit die Lungenschädigungen nehmen mit dem Alter immer mehr zu, ebenso andere Organschädigungen. Aus allen gehörten und bereits genannten Gründen sehen wir einen deutlichen Zusatznutzen für Orkambi auch für Kinder ab zwei Jahren.

Vielen Dank für das Gespräch heute. Von unserer Seite wünschen wir Ihnen allen einen sehr schönen Nachmittag und bedanken uns für das Gespräch.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank an alle. – Sie können ganz sicher sein, dass die Inhalte dieser Debatte, der heutigen Diskussion nun in die weiteren Beratungen einfließen. – Ich bedanke mich noch einmal bei allen, die sich hieran beteiligt haben, und schließe diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 14:58 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2018-B-269z Lumacaftor/Ivacaftor**

Stand: Januar 2019

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

**Lumacaftor/Ivacaftor  
Zur Behandlung der zystischen Fibrose (Patienten mit homozygoter *F508del*-Mutation)**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

|  |   |
|--|---|
| 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.  | <i>Siehe Übersicht II Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet</i>  |
| 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.  | <i>Ggf. Ernährungsbezogene Maßnahmen, Unterstützung der Atemfunktion, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL)</i>  |
| 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. | <i>Lumacaftor/Ivacaftor (nAWG, Beschluss vom 02.08.2018)<br/>Lumacaftor/Ivacaftor (Beschluss vom 02.06.2016)<br/>Ivacaftor (nAWG, Beschluss vom 02.06.2016)<br/>Ivacaftor (nAWG, Beschluss vom 19.02.2015)<br/>Ivacaftor (Beschluss vom 07.02.2013)</i> |
| 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.  | <i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>   |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff<br>ATC-Code<br>Handelsname               | Anwendungsgebiet   |
|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel:                       |  |
| <b>Lumacaftor/Ivacaftor</b><br>R07AX30<br>Orkambi® | <p><u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion:</u><br/>                     Lumacaftor/Ivacaftor ist indiziert zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 2 Jahren oder älter, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im CFTR-Gen sind.</p> <p>(bereits zugelassen: Orkambi ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).(FI Stand: August 2018))</p>  |
| Pankreatin<br>A09AA02<br>Generisch                 | Störungen der exokrinen Pankreasfunktion, die mit einer Maldigestion einhergehen. Bei Mukoviszidose zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse.<br>(Stand FI: August 2014)   |
| Ceftazidim<br>J01DD02<br>Generisch                 | Ceftazidim wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern inklusive Neugeborenen (von Geburt an) bei Infektionen die untenstehend aufgelistet sind. <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nosokomiale Pneumonie</li> <li>– Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose</li> <li>– Bakterielle Meningitis</li> <li>– Chronisch eitrige Otitis media</li> <li>– Maligne Otitis externa</li> <li>– Komplizierte Harnwegsinfektionen</li> <li>– Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen</li> <li>– Komplizierte intraabdominale Infektionen</li> <li>– Knochen- und Gelenksinfektionen</li> <li>– Peritonitis assoziiert mit Dialyse bei CAPD-Patienten</li> </ul> Behandlung von Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektionen.<br>Ceftazidim kann zur Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber, aufgrund einer vermuteten bakteriellen Infektion, eingesetzt werden. |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>Ceftazidim kann als perioperative Prophylaxe für Harnwegsinfekte bei Patienten, die sich einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP) unterziehen, verwendet werden.</p> <p>Bei der Wahl von Ceftazidim sollte sein antibakterielles Spektrum berücksichtigt werden, welches hauptsächlich auf aerobe Gramnegative Bakterien limitiert ist (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).</p> <p>Ceftazidim sollte gemeinsam mit anderen antibakteriellen Substanzen angewendet werden, wenn die mögliche Bandbreite der verursachenden Bakterien nicht vom Wirkspektrum von Ceftazidim abgedeckt wird.</p> <p>Offizielle Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Arzneimitteln sollten berücksichtigt werden.</p> <p>(Stand FI: August 2015)</p>  |
| <p>Aztreonam<sup>1</sup><br/>J01DF01<br/>Cayston®</p>   | <p>Aztreonam wird angewendet zur suppressiven Behandlung chronischer Lungeninfektionen durch <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Patienten mit Mukoviszidose (zystischer Fibrose, CF) ab einem Alter von 6 Jahren.</p> <p>Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.</p> <p>(Stand FI: Mai 2018)</p>   |
| <p>Tobramycin<sup>1</sup><br/>J01GB01<br/>Generisch</p> | <p>Tobramycin Lösung für einen Vernebler wird zur langfristigen Behandlung einer chronischen Infektion der Lunge mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Patienten mit Mukoviszidose ab sechs Jahren angewendet.</p> <p>Es sollten die offiziellen Richtlinien über die geeignete Anwendung von antibakteriellen Wirkstoffen berücksichtigt werden.</p> <p>Tobramycin Lösung für einen Vernebler ist zur Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren angezeigt.</p> <p>(Stand FI: Oktober 2018)</p>   |
| <p>Ciprofloxacin<br/>J01MA02<br/>Generisch</p>          | <p>Ciprofloxacin ist indiziert für die Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Vor Beginn der Behandlung müssen die vorliegenden Informationen zu Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin besonders berücksichtigt werden.</p> <p>Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden</p> <p><u>Erwachsene</u> Untere Atemwegsinfektionen verursacht durch Gramnegative Bakterien<br/>— Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose oder bei Bronchiektasien</p> <p><u>Kinder und Jugendliche:</u> Durch <i>Pseudomonas aeruginosa</i> verursachte bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose</p> <p>Ciprofloxacin kann auch zur Behandlung von schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden, wenn dies als notwendig angesehen wird.</p> <p>Die Behandlung sollte nur von einem in der Behandlung von zystischer Fibrose und/oder von schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen erfahrenen Arzt initiiert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p>(Stand FI: November 2015)</p> |
| <p>Levofloxacin<sup>1</sup><br/>J01MA12</p>             | <p>Levofloxacin ist zur Behandlung von chronischen Infektionen der Lunge durch <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei erwachsenen Patienten mit zystischer Fibrose (cystic fibrosis [CF], Mukoviszidose) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).</p>  |

<sup>1</sup> nicht zugelassen zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 2 Jahren

|  |  |
|--|--|
| Generisch  | Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.<br>(Stand FI: Oktober 2018)  |
| Colistimethat<br>J01XB01<br>generisch                    | Colistimethat-Natrium ist bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborener, zur Behandlung schwerer, durch bestimmte aerobe gramnegative Erreger verursachter Infektionen indiziert, sofern für die Patienten nur begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1).<br>Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.<br>(Stand FI: April 2017)   |
| Dornase alfa <sup>1</sup><br>R05CB13<br>Pulmozyme®       | Dornase alfa ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Patienten, die älter als 5 Jahre sind und deren forcierte Vitalkapazität (FVC) mehr als 40 % des Normalwertes beträgt.<br>(Stand FI: April 2017)  |
| Mannitol <sup>1</sup><br>R05CB16<br>Bronchitol®          | Mannitol wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Erwachsenen ab 18 Jahren zusätzlich zum besten Therapiestandard.<br>(Stand FI: Januar 2017)   |
| Meropenem<br>J01D H02<br>Meropenem®                      | Meropenem ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 3 Monaten (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1):<br>- Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose [...]<br>Für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten die offiziellen Leitlinien beachtet werden.<br>(Stand FI: Oktober 2018)   |
| Ivacaftor <sup>1</sup><br>R07AX02<br>Kalydeco®           | Ivacaftor-Tabletten sind angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).<br>Ivacaftor ist außerdem angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).<br>Ivacaftor-Tabletten werden ferner angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg-Tabletten zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation sind oder heterozygot für die <i>F508del</i> -Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: <i>P67L</i> , <i>R117C</i> , <i>L206W</i> , <i>R352Q</i> , <i>A455E</i> , <i>D579G</i> , <i>711+3A→G</i> , <i>S945L</i> , <i>S977F</i> , <i>R1070W</i> , <i>D1152H</i> , <i>2789+5G→A</i> , <i>3272-26A→G</i> und <i>3849+10kbC→T</i> .<br>(Stand FI: Oktober 2018) |
| Ivacaftor/Tezacaftor <sup>1</sup><br>R07AX31<br>Symkevi® | Ivacaftor/Tezacaftor wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation sind oder heterozygot für die <i>F508del</i> -Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen ( <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i> ) aufweisen: <i>P67L</i> , <i>R117C</i> , <i>L206W</i> , <i>R352Q</i> , <i>A455E</i> , <i>D579G</i> , <i>711+3A→G</i> , <i>S945L</i> , <i>S977F</i> , <i>R1070W</i> , <i>D1152H</i> , <i>2789+5G→A</i> , <i>3272-26A→G</i> und <i>3849+10kbC→T</i> .  |

---

|  |                          |
|--|--------------------------|
|  | (Stand FI: Oktober 2018) |
|--|--------------------------|

Quellen: AMIS, Fachinformationen (Stand Januar 2019)

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2018-B-269z (Lumacaftor/Ivacaftor)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 10. Januar 2019

## **Inhaltsverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| Abkürzungsverzeichnis .....                             | 3  |
| 1 Indikation .....                                      | 4  |
| 2 Systematische Recherche.....                          | 4  |
| 3 Ergebnisse.....                                       | 5  |
| 3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....                 | 5  |
| 3.2 Cochrane Reviews .....                              | 10 |
| 3.3 Systematische Reviews.....                          | 39 |
| 3.4 Leitlinien.....                                     | 39 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie ..... | 51 |
| Referenzen .....  | 52 |

## Abkürzungsverzeichnis

|         |   |
|---------|---|
| AE      | Adverse Event (Unerwünschtes Ereignis)                                      |
| AWMF    | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| CF      | cystic fibrosis (zystische Fibrose)   |
| CFQ-R   | Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R)                               |
| CFTR    | Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator                         |
| EP      | Endpunkt  |
| FEV1    | Forced expiratory volume at one second                                      |
| FVC     | forced vital capacity   |
| G-BA    | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GIN     | Guidelines International Network  |
| GoR     | Grade of Recommendations  |
| GRADE   | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation           |
| HR      | Hazard Ratio  |
| IQWiG   | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen            |
| KI      | Konfidenzintervall  |
| LCI     | lung clearance index  |
| LoE     | Level of Evidence   |
| NICE    | National Institute for Health and Care Excellence                           |
| OR      | Odds Ratio  |
| QoL     | Quality of Life   |
| rhDNase | recombinant human deoxyribonuclease I (Dornase alfa)                        |
| RR      | Relatives Risiko  |
| SIGN    | Scottish Intercollegiate Guidelines Network                                 |
| TRIP    | Turn Research into Practice Database  |
| WHO     | World Health Organization   |

## **1 Indikation**

Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 2 Jahren

*Hinweis: Systematische Reviews (inkl. Cochrane Reviews) zu Physiotherapie und Ernährungstherapie wurden nicht eingeschlossen*

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation zystische Fibrose durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.12.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 629 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 24 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

---

#### **G-BA, 2018 [11].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. August 2018 - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren)

#### **Anwendungsgebiet**

Orkambi ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Bestmögliche symptomatische Therapie (BST) (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL)), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen.

#### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

---

#### **G-BA, 2016 [13].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. Juni 2016 - Lumacaftor/Ivacaftor

#### **Anwendungsgebiet**

Orkambi ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

#### **Vergleichstherapie**

Best supportive care (BSC)

#### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

---

#### **G-BA, 2016 [12].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. Juni 2016 - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 2 bis einschließlich 5 Jahre, ab 18 Jahren mit der R117H-Mutation im CFTR-Gen)

### **Anwendungsgebiet**

Kalydeco® ist angezeigt zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

[Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebiets um den Altersbereich ab 2 bis einschließlich 5 Jahren]

Kalydeco ist außerdem angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

[Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebiets um erwachsene Patienten mit einer R117H-Mutation im CFTR Gen]

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

1) Kinder ab 2 bis einschließlich 5 Jahren mit einer Gating-Mutation (Klasse III)<sup>2</sup> im CFTR-Gen

Ausmaß des Zusatznutzens: Nicht quantifizierbar

2) Patienten ab 18 Jahren, mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen

Ausmaß des Zusatznutzens: Gering

---

### **G-BA, 2015 [15].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Februar 2015 - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Erweiterung auf mehrere Gating Mutationen)

### **Anwendungsgebiet**

Ivacaftor neues Anwendungsgebiet (Kalydeco®) ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren mit einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR Gen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

[Erweiterung des Anwendungsgebiets um die folgenden Gating-Mutationen G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N und S549R]

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Geringer Zusatznutzen

---

### **G-BA, 2013 [14].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 07. Februar 2013 - Ivacaftor

### **Anwendungsgebiet**

Ivacaftor (Kalydeco™) von Vertex Pharmaceuticals wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 Jahren oder älter mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen.

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

a) Patientengruppe Kinder (6 bis 11 Jahre):

Gering

b) Patientengruppe Jugendliche (ab 12 Jahre) und Erwachsene:

Beträchtlich

---

### **G-BA, 2018 [1].**

Siehe auch [3].

Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie: zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)

Die Vorschriften in § 12 Abs. 1 bis 10 der Richtlinie in Verbindung mit dieser Anlage regeln abschließend, unter welchen Voraussetzungen nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig sind. Insoweit finden die Vorschriften anderer Abschnitte der Arzneimittel-Richtlinie keine Anwendung. Schwerwiegende Erkrankungen und Standardtherapeutika zu deren Behandlung sind:

1. Abführmittel nur zur Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit Tumorleiden, Megacolon, Divertikulose, Divertikulitis, Mukoviszidose, neurogener Darmlähmung, vor diagnostischen Eingriffen, bei phosphatbindender Medikation bei chronischer Niereninsuffizienz, Opiat- sowie Opioidtherapie und in der Terminalphase.

36. Pankreasenzyme nur zur Behandlung chronischer, exokriner Pankreasinsuffizienz oder Mukoviszidose sowie zur Behandlung der funktionellen Pankreasinsuffizienz nach Gastrektomie bei Vorliegen einer Steatorrhoe.

---

### **G-BA, 2017 [8].**

Siehe auch [5,6,9]

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL): in der Fassung vom 19. Mai 2011; veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 96 (S. 2247) vom 30. Juni 2011; in Kraft getreten am 1. Juli 2011; zuletzt geändert am 21. September 2017; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 23.11.2017 B1 in Kraft getreten am 1. Januar 2018

## **H. Ernährungstherapie**

### **§ 42 Grundlagen**

(1) Ernährungstherapie im Sinne dieser Richtlinie ist ein verordnungsfähiges Heilmittel, das sich auf die ernährungstherapeutische Behandlung seltener angeborener Stoffwechselerkrankungen oder Mukoviszidose (Cystische Fibrose – CF) richtet, wenn sie als medizinische Maßnahme (gegebenenfalls in Kombination mit anderen Maßnahmen) zwingend erforderlich ist, da ansonsten schwere geistige oder körperliche Beeinträchtigungen oder Tod

drohen. Die Ernährungstherapie nach Satz 1 ist Teil des ärztlichen Behandlungsplans und umfasst insbesondere die Beratung zur Auswahl und Zubereitung natürlicher Nahrungsmittel und zu krankheitsspezifischen Diäten sowie die Erstellung und Ergänzung eines Ernährungsplans.

---

**G-BA, 2017 [2].**

Siehe auch [4].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III Nummer 25 – Enzympräparate in fixen Kombinationen vom 18. Dezember 2014

Die in dieser Anlage zusammengestellten Arzneimittel sind aufgrund der Regelungen zur Konkretisierung des Wirtschaftlichkeitsgebotes nach § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V in Verbindung mit § 16 Abs. 1 und 2 AM-RL von der Versorgung der Versicherten nach § 31 Abs. 1 Satz 1 SGB V ausgeschlossen bzw. nur eingeschränkt verordnungsfähig.

| Arzneimittel und sonstige Produkte  | Rechtliche Grundlagen und Hinweise  |
|---|---|
| 25. Enzympräparate in fixen Kombinationen,<br>- ausgenommen Pankreasenzyme nur zur Behandlung der chronischen, exokrinen Pankreasinsuffizienz oder Mukoviszidose sowie zur Behandlung der funktionellen Pankreasinsuffizienz nach Gastrektomie bei Vorliegen einer Steatorrhoe. | Verordnungseinschränkung verschreibungspflichtiger Arzneimittel nach dieser Richtlinie. [4]<br>Bei nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln ist, von der genannten Ausnahme abgesehen, eine Verordnung auch für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr unwirtschaftlich. [6] |

---

**G-BA, 2016 [7].**

Siehe auch [10]

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V: Änderung der Anlage 2; Ergänzung Buchstabe b (Mukoviszidose) vom 15. Dezember 2016

**2 Behandlungsumfang (jeweils in alphabetischer Reihenfolge)**

Zur Diagnostik und Behandlung werden im Allgemeinen folgende Leistungen erbracht:

Diagnostik

- Allergiediagnostik (z. B. Intracutantest)
- Allgemeine Herzfunktionsdiagnostik (z. B. EKG) und spezielle Herzfunktionsdiagnostik (z. B. Echokardiographie, Belastungs-EKG)
- Anamnese
- Bildgebende Diagnostik (z. B. Sonographie, Röntgenuntersuchung, CT, MRT, Osteodensitometrie)
- Endoskopie des Gastrointestinaltraktes (z. B. ERCP), des Respirationstraktes (z. B. Bronchoskopie, bronchoalveoläre Lavage) und der Nasennebenhöhlen
- Makroskopische und mikroskopische Untersuchung bei einer Patientin und bei einem Patienten entnommenen Materials
- Histologische und zytologische Untersuchungen von Geweben und Sekreten
- HNO-ärztliche Funktionsuntersuchung (z. B. Audiometrie)

- Humangenetische Untersuchungen
- Körperliche Untersuchung
- Laboruntersuchungen (z. B. Sputumuntersuchung auf Erreger und Resistenz)
- Pulmonale Funktionsdiagnostik
- Schweißtest
- Tuberkulintest

#### Behandlung

- Ausstellen, z. B. von Bescheinigungen, Anträgen, Berichten
- Behandlungsplanung, -durchführung und -kontrolle
- Behandlung in Notfallsituationen
- Behandlung von Therapienebenwirkungen, Komplikationen und akuten unerwünschten Behandlungsfolgen
- Einleitung der Rehabilitation
- Medikamentöse Therapien inklusive Inhalations- und Infusionstherapie
- Perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)
- Physikalische Therapie
- Psychotherapeutische Beratung und Betreuung
- Therapeutische Punktionen und Drainagen

#### Beratung

- zu Diagnostik und Behandlung
- zu Ernährung
- zu Hilfsmitteln inklusive Anleitung zum Gebrauch
- zu humangenetischen Fragestellungen
- zu Medikamentengabe und Nebenwirkungen
- zu psycho-sozialen Beratungs- und Betreuungsangeboten
- zu Rehabilitationsangeboten
- zu Sexualität und Familienplanung
- zu sozialen Beratungsangeboten
- zu vorhandenen Selbsthilfeangeboten
- zu Verhalten in Notfallsituationen; die Information kann z. B. mittels eines Notfallausweises erfolgen
- zur Prävention von Infektionen und zur Besiedlung mit pathogenen Keimen (z. B. PSAE, MRSA, Cepacia-Komplex; Aspergillen)

## 3.2 Cochrane Reviews

---

**Yang C et al., 2018 [24].**

Dornase alfa for cystic fibrosis

### **Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Population:

- Children and adults, of any age, with CF

#### Intervention:

- Dornase alfa

#### Komparator:

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

#### Endpunkte:

- primäre EP:
  - Changes in lung function from baseline
    - forced expiratory volume at one second (FEV1)
    - forced vital capacity (FVC)
    - lung clearance index (LCI)
    - forced expiratory volume at 0.5 seconds (FEV0.5 )
  - Change from baseline in quality of life (QoL)
  - Mean number of exacerbations
- Sekundäre EP:
  - Number of deaths
  - Number of days treatment with intravenous (IV) antibiotics
  - Number of days treatment with oral antibiotics
  - Number of days in hospital due to respiratory exacerbations
  - Change in weight from baseline
  - Number of adverse events such as alteration in voice, haemoptysis, bronchospasm
  - Cost (including indirect costs of therapy)

Recherche/Suchzeitraum:

- Relevant trials were identified from the Group's Cystic Fibrosis Trials Register (compiled from electronic searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (updated each new issue of the Cochrane Library), weekly searches of MEDLINE, a search of Embase to 1995 and the prospective handsearching of two journals - Pediatric Pulmonology and the Journal of Cystic Fibrosis.), trials database Clinicaltrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform
- Date of the most recent search of the Group's register: 23 April 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 19 RCTs (2565 participants)

Charakteristika der Population:

- Four trials included adults only
- Four trials included children only, including one trial in infants (mean (SD) age of 42 (32) weeks)
- All trials except for one included participants with stable lung disease;
- Severity of lung disease varied across the trials (2 trials: severe, 9 trials: mild and/or moderate)

Qualität der Studien:

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

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

## Studienergebnisse:

### Dornase alfa vs placebo or no treatment

| Dornase alfa compared with placebo or no dornase alfa treatment for cystic fibrosis   |  |   |                           |                                      |                                 |  |
|---|--|---|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|--|
| Patient or population: Adults and children with cystic fibrosis<br>Settings: Outpatients<br>Intervention: Dornase alfa<br>Comparison: Placebo or no treatment   |  |   |                           |                                      |                                 |  |
| Outcomes  | Illustrative comparative risks* (95% CI)                                       |   | Relative effect (95% CI)  | No of Participants (studies)         | Quality of the evidence (GRADE) | Comments   |
|   | Assumed risk   | Corresponding risk  |                           |                                      |                                 |  |
|   | Placebo or no dornase alfa treatment   | Dornase alfa  |                           |                                      |                                 |  |
| Relative mean percentage change in FEV <sub>1</sub> (% predicted) at 3 months   | The relative mean percentage change in FEV <sub>1</sub> (% predicted) was 2.10 | The relative mean percentage change in FEV <sub>1</sub> (% predicted) was 7.30 higher (4.04 higher to 10.56 higher) | NA                        | 320 (1 study) <sup>1</sup>           | ⊕⊕⊕○ moderate <sup>2</sup>      |  |
| Relative mean percentage change in FEV <sub>1</sub> (% predicted) at 6 months   | The relative mean percentage change in FEV <sub>1</sub> (% predicted) was 0.00 | The relative mean percentage change in FEV <sub>1</sub> (% predicted) was 5.80 higher (3.99 higher to 7.61 higher)  | NA                        | 647 (1 study) <sup>1</sup>           | ⊕⊕⊕⊕ high <sup>3</sup>          | Result presented from once-daily dornase alfa group. Significant benefit for dornase alfa also present in twice-daily dornase alfa group |
| Change in quality of life - CFQ-R respiratory at 1 month  | See comment  | See comment   | MD 0.84 (-10.74 to 12.42) | 19 (1 cross-over study) <sup>5</sup> | ⊕⊕○○ low <sup>6,7</sup>         | Positive MD indicates an advantage for dornase alfa daily. Participants received both interventions in cross-over design                 |
| Change in quality of life - CFQ-R respiratory (parent) at 1 month   | See comment  | See comment   | MD 9.78 (-2.58 to 22.14)  | 19 (1 cross-over study) <sup>5</sup> | ⊕⊕○○ low <sup>6,7</sup>         | Positive MD indicates an advantage for dornase alfa daily. Participants received both interventions in cross-over design                 |
| Number of people experiencing exacerbations at up to 2 years  | 252 per 1000   | 196 per 1000 (156 to 242)   | RR 0.78 (0.62 to 0.96)    | 1157 (3 studies) <sup>8</sup>        | ⊕⊕⊕○ moderate <sup>9</sup>      | RR <1 indicates an advantage for dornase alfa.   |
| *The basis for the <b>assumed risk</b> (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The <b>corresponding risk</b> (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the <b>relative effect</b> of the intervention (and its 95% CI). Assumed and corresponding risk not calculated for quality of life. Relative effect and 95% CI presented is adjusted for the cross-over design of the study<br>CI: confidence interval; RR: risk ratio MD: mean difference                    |  |   |                           |                                      |                                 |  |
| GRADE Working Group grades of evidence<br><b>High quality:</b> Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.<br><b>Moderate quality:</b> Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.<br><b>Low quality:</b> Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.<br><b>Very low quality:</b> We are very uncertain about the estimate. |  |   |                           |                                      |                                 |  |

6. Downgraded once for lack of applicability: Amin included children only so results are not applicable to adults (Amin 2011).
7. Downgraded once for imprecision: wide confidence intervals around the effect size due to limited sample size of the trial.
8. Additionally, one study reported an age-adjusted RR of having more than one respiratory exacerbation, but these data were not included in the pooled analysis (McCoy 1996). No significant difference was found between dornase alfa and control.
9. Downgraded once as data from one cross-over trial was analysed as parallel data (Amin 2011), which is a conservative approach.

- Mortality: RR = 1.70 (95% CI 0.70 to 4.14) with 12 deaths in the dornase alfa group and seven deaths in the control group.

- Dornase alfa improved lung function in trials of up to one month duration compared to placebo, mean difference (MD) in forced expiratory volume at one second (FEV1) per cent (%) predicted 9.51% (95% confidence interval (CI) 0.67 to 18.35).
- FEV1 was significantly better in the dornase alfa group in trials ranging from three months to two years.
- Dornase alfa also decreased the number of participants experiencing pulmonary exacerbations
- Quality of life improved in some trials and was unchanged in others.
- Dornase alfa was well-tolerated and other than voice alteration, RR 1.69 (95% CI 1.2 to 2.39), and rash, RR 2.4 (95% CI 1.16 to 4.99), side effects were not more common than in the control group.

### Dornase alfa vs hypertonic saline

| Dornase alfa compared with hypertonic saline for cystic fibrosis  |  |                    |                          |  |                                 |  |
|---|--|--------------------|--------------------------|--|---------------------------------|--|
| Patient or population: Children with cystic fibrosis<br>Settings: Outpatients<br>Intervention: Dornase alfa (once daily)<br>Comparison: Hypertonic saline |  |                    |                          |  |                                 |  |
| Outcomes  | Illustrative comparative risks* (95% CI) |                    | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies)                               | Quality of the evidence (GRADE) | Comments   |
|   | Assumed risk                             | Corresponding risk |                          |  |                                 |  |
|   | Hypertonic Saline                        | Dornase alfa       |                          |  |                                 |  |
| Mean relative percentage in FEV <sub>1</sub> (L) at 3 months  | See comment                              | See comment        | MD 8.00 (2.00 to 14.00)  | up to 43 <sup>1,2</sup> (1 cross-over study) (see comment) | ⊕⊕○○<br>low <sup>3,4</sup>      | Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design |
| Number of pulmonary exacerbations at 3 months   | 15 exacerbations                         | 17 exacerbations   | NA (see comment)         | up to 43 <sup>1,2</sup> (1 cross-over study)               | ⊕⊕○○<br>low <sup>3,4</sup>      | No difference was found in the number of pulmonary exacerbations (no statistical comparison made)                  |

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

GRADE Working Group grades of evidence  
**High quality:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.  
**Moderate quality:** Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.  
**Low quality:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.  
**Very low quality:** We are very uncertain about the estimate.

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

- Trials of one month or less did not find a significant difference in FEV1 between hypertonic saline (HS) and dornase alfa (Adde 2004; Ballmann 2002); whereas a three-month trial reported an improvement with dornase compared to HS, MD 8.00%(95%CI 2.00% to 14.00%) (Suri 2001).
- Mortality: There were no deaths reported in any of the trials.

## Dornase alfa vs Mannitol

| Dornase alfa compared with mannitol for cystic fibrosis   |  |                          |                          |   |                                 |  |
|---|--|--------------------------|--------------------------|---|---------------------------------|--|
| Patient or population: Children with cystic fibrosis<br>Settings: Outpatients<br>Intervention: Dornase alfa<br>Comparison: Mannitol |  |                          |                          |   |                                 |  |
| Outcomes  | Illustrative comparative risks* (95% CI) |                          | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies)                  | Quality of the evidence (GRADE) | Comments   |
|   | Assumed risk                             | Corresponding risk       |                          |   |                                 |  |
|   | Mannitol                                 | Dornase Alfa             |                          |   |                                 |  |
| Mean absolute change in FEV1 (L) at 3 months  | See comment                              | See comment              | MD 0.02 (-0.11 to 0.16)  | up to 23 <sup>1</sup><br>(1 cross-over study) | ⊕⊕○○<br>low <sup>2,3</sup>      | Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design |
| Change in quality of life - CFQ-R at 3 months   | See comment                              | See comment              | MD 10.61 (0.27 to 20.95) | up to 23 <sup>1</sup><br>(1 cross-over study) | ⊕⊕○○<br>low <sup>2,3</sup>      | Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design |
| Number of people experiencing exacerbations - at 3 months   | 130 per 1000                             | 143 per 1000 (33 to 631) | RR 1.10 (0.25 to 4.84)   | up to 23 <sup>1</sup><br>(1 cross-over study) | ⊕⊕○○<br>low <sup>2,3</sup>      | RR <1 indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design       |

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

GRADE Working Group grades of evidence  
 High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.  
 Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.  
 Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.  
 Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

1. In the cross-over trial, 21 participants completed the dornase alfa arm and 23 participants completed the mannitol arm (Minasian 2010).
2. Downgraded once for lack of applicability: Minasian included children only so results are not applicable to adults (Minasian 2010).
3. Downgraded once for high risk of bias due to lack of blinding.

- Mortality: There were no deaths reported in any of the trials.
- The trial comparing dornase alfa and mannitol (dornase alfa n =21, mannitol n = 23) did not report a significant difference between the two interventions for FEV1 (low-quality evidence).

## Dornase alfa vs Dornase alfa and Mannitol

Dornase alfa compared with dornase alfa and mannitol for cystic fibrosis

**Patient or population:** Children with cystic fibrosis  
**Settings:** Outpatients  
**Intervention:** Dornase alfa  
**Comparison:** Dornase alfa and Mannitol

| Outcomes   | Illustrative comparative risks* (95% CI) |                          | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies)                  | Quality of the evidence (GRADE) | Comments   |
|--|--|--------------------------|--------------------------|---|---------------------------------|--|
|  | Assumed risk                             | Corresponding risk       |                          |   |                                 |  |
|  | Dornase alfa and mannitol                | Dornase alfa             |                          |   |                                 |  |
| Mean absolute change in FEV <sub>1</sub> (L) at 3 months | See comment                              | See comment              | MD 0.10 (-0.06 to 0.25)  | up to 23 <sup>1</sup><br>(1 cross-over study) | ⊕⊕○○<br>low <sup>2,3</sup>      | Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design |
| Change in quality of life - CFQ-R at 3 months            | See comment                              | See comment              | MD 10.61 (0.27 to 20.95) | up to 23 <sup>1</sup><br>(1 cross-over study) | ⊕⊕○○<br>low <sup>2,3</sup>      | Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design |
| Number of people experiencing exacerbations at 3 months  | 261 per 1000                             | 143 per 1000 (41 to 501) | RR 0.55 (0.16 to 1.92)   | up to 23 <sup>1</sup><br>(1 cross-over study) | ⊕⊕○○<br>low <sup>2,3</sup>      | RR <1 indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design       |

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

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

1. In the crossover trial, 21 participants completed the dornase alfa arm and 23 participants completed the dornase alfa plus mannitol arm (Minasian 2010).
2. Downgraded once for lack of applicability: Minasian included children only so results are not applicable to adults (Minasian 2010).
3. Downgraded once for high risk of bias due to lack of blinding.

- Mortality: The trial did not measure this outcome.
- There was no difference between the two groups in either FEV<sub>1</sub>, or FVC.

### Fazit der Autoren

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

---

**Nevitt SJ et al., 2018 [18].**

Inhaled mannitol for cystic fibrosis

**Fragestellung**

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

**Methodik**

Population:

- Adults and children with CF

Intervention:

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

Komparator:

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

Endpunkte:

- primäre EP:
  - Health-related quality of life
  - Lung function
  - Adverse events
- Sekundäre EP:
  - Pulmonary exacerbations
  - Time off school or work
  - Need for additional non-routine antibiotics
  - Hospitalisations
  - Assessment of symptoms

Recherche/Suchzeitraum:

- Relevant trials were identified from the Group's Cystic Fibrosis Trials Register (compiled from electronic searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (updated each new issue of the Cochrane Library), weekly searches of MEDLINE, a search of Embase to 1995 and the prospective handsearching of two journals - Pediatric Pulmonology and the Journal of Cystic Fibrosis.), trials database Clinicaltrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform
- Date of the most recent search of the Group's register: 28 September 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of bias tool

## Ergebnisse

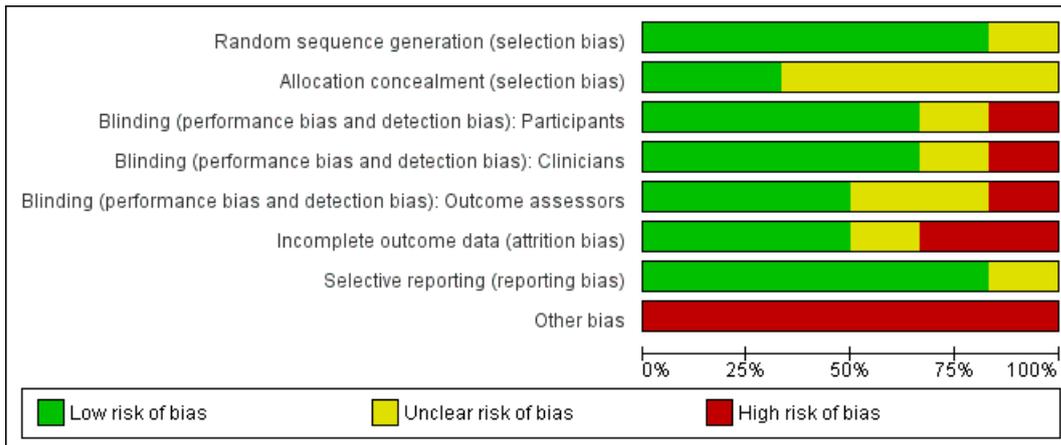
### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs

### Charakteristika der Population:

- Alter: 6-55 Jahre

### Qualität der Studien:



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

### Studienergebnisse:

### Mannitol compared with control (sub-therapeutic mannitol) - parallel studies of individuals with cystic fibrosis

| 400 mg inhaled mannitol compared with 50 mg inhaled mannitol for CF  |  |   |                          |   |                                 |  |
|--|--|---|--------------------------|---|---------------------------------|--|
| Patient or population: adults, children and young people with CF   |  |   |                          |   |                                 |  |
| Settings: outpatients  |  |   |                          |   |                                 |  |
| Intervention: 400 mg inhaled mannitol  |  |   |                          |   |                                 |  |
| Comparison: 50 mg (sub-therapeutic) inhaled mannitol   |  |   |                          |   |                                 |  |
| Outcomes   | Illustrative comparative risks* (95% CI)   |   | Relative effect (95% CI) | No of participants (studies)                              | Quality of the evidence (GRADE) | Comments   |
|  | Assumed risk   | Corresponding risk  |                          |   |                                 |  |
|  | 50 mg inhaled mannitol   | 400 mg inhaled mannitol   |                          |   |                                 |  |
| HRQoL - all domains (change from baseline)<br>Scale: age-appropriate versions of the CFQR questionnaire<br>Follow-up: up to 6 months | There were no consistent statistically significant differences between treatment groups in changes from baseline for any domains of the CFQR at any of the time points for which data were available |   | NA                       | 324 - 507 participants (variable by domains)<br>2 studies | ⊕⊕○○<br>low <sup>1,2</sup>      |  |
| Lung function: FEV <sub>1</sub> mL (change from baseline)<br>Follow-up: up to 6 months, repeated measures                            | The mean change from baseline in FEV <sub>1</sub> mL ranged across the 50 mg mannitol groups from 26.0 to 32.5   | The mean change from baseline in FEV <sub>1</sub> mL in the 400 mg mannitol groups was on average 86.5 higher (95% CI 45.2 to 127.9 higher) | NA                       | 600 participants<br>2 studies                             | ⊕⊕⊕○<br>moderate <sup>1</sup>   | Data provided by mannitol manufacturer Pharmaxis were analysed via a MMRM analysis |



|  |  |   |             |                                      |                                      |  |
|--|--|---|-------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--|
| <b>Adverse events relating to treatment</b><br>Scale: mild, moderate, severe and total<br>Follow-up: up to 6 months  | The most commonly reported adverse events were cough and haemoptysis (in 5% and 2% of participants respectively) | The most commonly reported adverse events were cough and haemoptysis (in 10% and 5% of participants respectively) | See comment | 600 participants<br><i>2 studies</i> | ⊕⊕⊕○<br><b>moderate</b> <sup>1</sup> | We found no statistically significant differences in rates of adverse events related to treatment (of all severities) between treatment groups |
| <p>* For lung function outcomes, the basis for the <b>assumed risk</b> is the range of mean values in the control group and the <b>corresponding risk</b> (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the <b>relative effect</b> of the intervention (and its 95% CI).<br/>         For Health related Quality of Life and Adverse events, the basis of the <b>assumed risk</b> and the <b>corresponding risk</b> is described in the comments<br/> <b>CF</b>: cystic fibrosis; <b>CFQ-R</b>: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version, <b>CI</b>: confidence interval; <b>FEF<sub>25-75</sub></b>: mid-expiratory flow; <b>FEV<sub>1</sub></b>: forced expiratory volume at one second; <b>FVC</b>: forced vital capacity; <b>HRQoL</b>: health-related quality of life; <b>MMRM</b>: mixed model repeated measures; <b>NA</b>: not applicable.</p> |  |   |             |                                      |                                      |  |
| <p>GRADE Working Group grades of evidence<br/> <b>High quality</b>: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.<br/> <b>Moderate quality</b>: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.<br/> <b>Low quality</b>: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.<br/> <b>Very low quality</b>: we are very uncertain about the estimate.</p>   |  |   |             |                                      |                                      |  |

1. Evidence downgraded due to indirectness: the participant population included only those with CF who passed the tolerance test and not all potential participants with CF.
  2. Evidence downgraded due to indirectness: the CFQ-R tool used in the studies was not designed to assess mucolytics. Also, pooling of the age-appropriate tools may not be valid so results should be interpreted with caution.
- Pulmonary exacerbations: statistically significant benefit with 400 mg mannitol compared to 50mg mannitol, pooled RR 0.71 (95% CI 0.51 to 0.98, P = 0.04), but the CIs are wide due to the low numbers of events, which shows that the average effect of 400 mg mannitol may reduce the exacerbation risk by as much as 49% or by as little as only 2%

Mannitol versus control - cross-over studies of individuals with cystic fibrosis (2 studies, n=134)

- HRQoL: no significant differences between mannitol and control for the respiratory, health, physical and vitality domains (very low-quality evidence).
- Pulmonary exacerbations: 1 study: less frequently in the 400 mg mannitol group (11.5%) compared to the control arm (16.1%)
- The most commonly reported adverse events in both groups in the two studies were cough, haemoptysis, headache, nasopharyngitis and lung infections. Frequencies of adverse events according to severity and association to treatment only were reported, a statistical comparison was not made in either study.

**Mannitol versus dornase alfa - cross-over study of individuals with cystic fibrosis (1 study, n=28)**

| Inhaled mannitol compared with dornase alfa for CF  |   |   |   |  |                                   |   |
|---|---|---|---|--|-----------------------------------|---|
| Patient or population: children and young people with CF<br>Settings: outpatients<br>Intervention: inhaled mannitol<br>Comparison: dornase alfa |   |   |   |  |                                   |   |
| Outcomes  | Illustrative comparative risks* (95% CI)  |   | Relative effect (95% CI)                    | No of participants (studies)                       | Quality of the evidence (GRADE)   | Comments  |
|   | Assumed risk  | Corresponding risk  |   |  |                                   |   |
|   | Dornase alfa  | Inhaled mannitol  |   |  |                                   |   |
| <b>HRQoL - all domains (change from baseline)</b><br>Scale: age-appropriate versions of the CFQ-R questionnaire<br>Follow-up: up to 3 months    | No significant differences were found between treatment groups for any domains of the CFQ-R |   | NA  | up to 23 <sup>1</sup><br><i>1 cross-over study</i> | ⊕○○○<br>very low <sup>1,2,3</sup> |   |
| <b>Lung function: FEV<sub>1</sub> mL (percentage change from baseline)</b><br>Follow-up: up to 3 months   | The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 84 (273) mL       | The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was -1 (279) mL                                   | <b>MD 2.80%</b> (95% CI: -4.80% to 10.40%). | up to 23 <sup>1</sup><br><i>1 cross-over study</i> | ⊕○○○<br>very low <sup>1,2</sup>   | Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*                                |
| <b>Adverse events relating to treatment</b><br>Scale: mild, moderate, severe and total<br>Follow-up: up to 3 months                             | CF exacerbation was the most commonly reported adverse event (5% of participants)           | Cough and CF exacerbation were the most commonly reported adverse events (22% and 17% of participants respectively) | See comment.                                | up to 23 <sup>1</sup><br><i>1 cross-over study</i> | ⊕○○○<br>very low <sup>1,2</sup>   | Frequencies of adverse events according to severity only were reported, a statistical comparison was not made |

\*The basis of the **assumed risk** and the **corresponding risk** is described in the comments. For lung function outcomes, absolute data was not presented in a format which could be analysed due to the cross-over design of the study, therefore only analyses of percentage change from baseline were included in this review  
 CF: cystic fibrosis; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version, CI: confidence interval; FEF<sub>25-75</sub>: mid-expiratory flow; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume at one second; FVC: forced vital capacity; HRQoL: health-related quality of life; MD: mean difference; NA: not applicable; SD: standard deviation.

GRADE Working Group grades of evidence  
**High quality:** further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.  
**Moderate quality:** further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.  
**Low quality:** further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.  
**Very low quality:** we are very uncertain about the estimate.

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

- Pulmonary exacerbations: no significant difference

## Mannitol plus dornase alfa compared with dornase alfa - cross-over study of individuals with cystic fibrosis

| Inhaled mannitol plus dornase alfa compared with dornase alfa for CF   |   |  |  |  |                                   |   |
|--|---|--|--|--|-----------------------------------|---|
| <b>Patient or population:</b> children and young people with cystic fibrosis<br><b>Settings:</b> outpatients<br><b>Intervention:</b> inhaled mannitol plus dornase alfa<br><b>Comparison:</b> dornase alfa |   |  |  |  |                                   |   |
| Outcomes   | Illustrative comparative risks* (95% CI)  |  | Relative effect (95% CI)                       | No of participants (studies)                       | Quality of the evidence (GRADE)   | Comments  |
|  | Assumed risk  | Corresponding risk   |  |  |                                   |   |
|  | Dornase alfa  | Inhaled mannitol plus dornase alfa   |  |  |                                   |   |
| <b>HRQoL - all domains (change from baseline)</b><br>Scale: age-appropriate versions of the CFQ-R questionnaire<br>Follow-up: up to 3 months   | No significant differences were found between treatment groups for any domains of the CFQ-R |  | NA   | up to 23 <sup>1</sup><br><i>1 cross-over study</i> | ⊕○○○<br>very low <sup>1,2,3</sup> |   |
| <b>Lung function: FEV<sub>1</sub> mL (percentage change from baseline)</b><br>Follow-up: up to 3 months  | The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 84 (273) mL       | The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was -31 (306) mL                                 | <b>MD -4.30%</b><br>(95% CI: -14.10% to 5.50%) | up to 23 <sup>1</sup><br><i>1 cross-over study</i> | ⊕○○○<br>very low <sup>1,2</sup>   | Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*                                |
| <b>Adverse events relating to treatment</b><br>Scale: mild, moderate, severe and total<br>Follow-up: up to 3 months  | CF exacerbation was the most commonly reported adverse event (5% of participants)           | Cough and CF exacerbation were the most commonly reported adverse events (9% and 30% of participants respectively) | See comment.                                   | up to 23 <sup>1</sup><br><i>1 cross-over study</i> | ⊕○○○<br>very low <sup>1,2</sup>   | Frequencies of adverse events according to severity only were reported, a statistical comparison was not made |

\*The basis of the **assumed risk** and the **corresponding risk** is described in the comments. For lung function outcomes, absolute data was not presented in a format which could be analysed due to the cross-over design of the study, therefore only analyses of percentage change from baseline were included in this review  
 CF: cystic fibrosis; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version, CI: confidence interval; FEV<sub>25-75</sub>: mid-expiratory flow; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume at one second; FVC: forced vital capacity; HRQoL: health-related quality of life; MD: mean difference; NA: not applicable; SD: standard deviation.

GRADE Working Group grades of evidence  
**High quality:** further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.  
**Moderate quality:** further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.  
**Low quality:** further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.  
**Very low quality:** we are very uncertain about the estimate.

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

- Pulmonary exacerbations: no significant difference

### Fazit der Autoren

There is moderate-quality evidence to show that treatment with mannitol over a six-month period is associated with an improvement in some measures of lung function in people with cystic fibrosis compared to control. There is low to very low-quality evidence suggesting no difference in quality of life for participants taking mannitol compared to control. This review provides very low-quality evidence suggesting no difference in lung function or quality of life comparing mannitol to dornase alfa alone and to mannitol plus dornase alfa.

The clinical implications from this review suggest that mannitol could be considered as a treatment in cystic fibrosis; but further research is required in order to establish who may benefit most and whether this benefit is sustained in the longer term. Furthermore, studies comparing

its efficacy against other (established) mucolytic therapies need to be undertaken before it can be considered for mainstream practice.

---

**Southern KW et al., 2018 [22].**

Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis

**Fragestellung**

To evaluate the effects of CFTR correctors on clinically important outcomes, both benefits and harms, in children and adults with CF and class II CFTR mutations (most commonly F508del).

**Methodik**

Population:

- children or adults with CF, as confirmed either by the presence of two disease-causing mutations, or by a combination of positive sweat test and recognised clinical features of CF.
- participants with any level of disease severity.
- Participants should have at least one class II mutation.

Intervention:

- CFTR corrector (defined as a drug which aims to increase the amount of CFTR expressed at the epithelial cell apical membrane, by reducing or preventing degradation of CFTR by normal intracellular mechanisms. The main mutation targeted by this approach is F508del.)
- CFTR correctors alongside another class of drug that also aims to improve CFTR function (e.g. potentiators).

Komparator:

- placebo or another intervention

Endpunkte:

- primäre Endpunkte:
  - Survival
  - Quality of life (QoL)
  - Physiological measures of lung function
- sekundäre Endpunkte:
  - Adverse effects
  - Extra courses of antibiotics
  - BMI

Recherche/Suchzeitraum:

- Relevant trials were identified from the Group's Cystic Fibrosis Trials Register (compiled from electronic searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (updated each new issue of the Cochrane Library), weekly searches of MEDLINE, a search of Embase to 1995 and the prospective handsearching of two journals - Pediatric Pulmonology and the Journal of Cystic Fibrosis.), trials database Clinicaltrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform

- Date of the most recent search of the Group's register: 24 February 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 studies in total
- 10 studies included in meta-analysis
- Two studies compared 4PBA (4-Phenylbutyrate) to placebo – Ergebnisse zu diesem Vergleich wurden nicht extrahiert
- One study compared escalating doses of CPX to placebo - – Ergebnisse zu diesem Vergleich wurden nicht extrahiert
- One study compared sequential ascending doses of N6022 to placebo - Ergebnisse zu diesem Vergleich wurden nicht extrahiert
- One study (n = 26) compared cavosonstat 200 mg (twice daily) to placebo - Ergebnisse zu diesem Vergleich wurden nicht extrahiert
- One included study compared lumacaftor monotherapy to placebo (n = 17) for 28 days ((Clancy 2012).
- Five studies evaluated lumacaftor-ivacaftor combination therapy - Ergebnisse zu diesem Vergleich wurden nicht extrahiert
- Two studies have evaluated tezacaftor-ivacaftor combination therapy (Donaldson 2018; Taylor-Cousar 2017).

Charakteristika der Population:

- A Phase 2 study included a dose-escalation arm, a comparison of various doses of tezacaftor-ivacaftor in people homozygous for F508del, and a comparison of tezacaftor-ivacaftor against ivacaftor alone in people with one F508del mutation and one G551D mutation (Donaldson 2018).

Qualität der Studien:

|                    | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|--------------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Boyle 2014         | +   | +                                       | +   | +   | ?  | +                                    | +          |
| Clancy 2012        | ?   | ?                                       | ?   | ?   | -  | -                                    | +          |
| Donaldson 2014     | ?   | ?                                       | +   | +   | +  | ?                                    | +          |
| Donaldson 2017     | ?   | ?                                       | +   | +   | ?  | +                                    | ?          |
| Donaldson 2018     | ?   | ?                                       | +   | +   | +  | +                                    | ?          |
| McCarty 2002       | ?   | ?                                       | ?   | ?   | +  | +                                    | ?          |
| PROGRESS 2017      | +   | +                                       | +   | +   | +  | +                                    | +          |
| Ratjen 2017        | +   | +                                       | +   | ?   | +  | -                                    | +          |
| Rubenstein 1998    | ?   | ?                                       | ?   | ?   | +  | +                                    | +          |
| Taylor-Cousar 2017 | +   | +                                       | +   | +   | +  | -                                    | +          |
| TRAFFIC 2015       | +   | +                                       | +   | +   | +  | -                                    | +          |
| TRANSPORT 2015     | +   | +                                       | +   | +   | +  | -                                    | +          |
| Zeitlin 2002       | ?   | ?                                       | -   | ?   | ?  | -                                    | +          |

Studienergebnisse:

Lumacaftor vs placebo

- Survival: no death reported
- QoL:
  - Immediate term (up to and including one month): significantly lower CFQ-R scores in some domains
- Adverse effects:

- Mild AE: most commonly reported side effect was cough with no significant difference
- Moderate AE (therapy is discontinued, and the adverse effect ceases): no statistically significant differences in terms of any lumacaftor dose compared to placebo in the number of adverse events requiring study drug discontinuation up to day 28
- Severe AE (life-threatening or debilitating, or which persists even after treatment is discontinued): In the Clancy study, adverse effects in eight participants were considered severe: fatigue (n = 1); sinus congestion (n = 1); musculoskeletal discomfort (n = 1); cough (n = 2); and pulmonary exacerbation (n = 3). It is not stated which arm these participants were randomised to. Four out of 89 participants (5%) - one participant from each of the lumacaftor arms - discontinued the study drug due to respiratory adverse effects. No participants discontinued from the placebo group (Clancy 2012).
- Extra courses of antibiotics
  - no statistically significant difference in the frequency of participants who developed pulmonary exacerbations between those in the lumacaftor groups and the placebo group, OR 1.50 (99% CI 0.16 to 14.31) and OR 2.72 (99%CI 0.05 to 156.17)

#### Tezacaftor plus Ivacaftor compared with placebo or ivacaftor alone

| Tezacaftor plus ivacaftor compared with placebo or ivacaftor alone for cystic fibrosis                |  |  |                          |                              |                                 |   |
|---|--|--|--------------------------|------------------------------|---------------------------------|---|
| Patient or population: adults and children with cystic fibrosis                                       |  |  |                          |                              |                                 |   |
| Settings: outpatients   |  |  |                          |                              |                                 |   |
| Intervention: tezacaftor (100 mg daily) plus ivacaftor (150 mg twice daily)                           |  |  |                          |                              |                                 |   |
| Comparison: placebo (i.e. tezacaftor placebo) or ivacaftor (150 mg twice daily)                       |  |  |                          |                              |                                 |   |
| Outcomes  | Illustrative comparative risks* (95% CI) |  | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments  |
|   | Assumed risk                             | Corresponding risk   |                          |                              |                                 |   |
|   | Placebo or ivacaftor alone               | Tezacaftor plus ivacaftor  |                          |                              |                                 |   |
| Survival<br>Follow-up: up to 24 weeks   | No deaths reported.                      | No deaths reported.  | NA                       | 522 (2 studies)              | ⊕⊕⊕○ moderate <sup>1,2</sup>    |   |
| Quality of life: total score<br>Follow-up: NA   | Outcome not reported.                    |  |                          |                              | NA                              | A higher score indicates a better outcome.  |
| Quality of life: CFQ-R respiratory domain: absolute change from baseline<br>Follow-up: up to 24 weeks | See comment.                             | The mean absolute change from baseline in CFQ-R respiratory domain score in the tezacaftor-ivacaftor group was 5.10 points higher (3.20 higher to 7.00 higher) than the placebo group (result from 1 study with 510 individuals) | NA                       | 522 (2 studies)              | ⊕⊕⊕○ moderate <sup>1,2</sup>    | A higher score indicates a better outcome<br>Difference in absolute change from baseline calculated by least-squares regression, hence assumed risk not presented<br>The mean absolute change from baseline in CFQ-R respiratory domain score in the tezacaftor plus ivacaftor                |
|   |  |  |                          |                              |                                 | group was also statistically significantly higher than the placebo group at 4 weeks: MD 5.10 (95% CI 2.99 to 7.21)<br>The second study (n = 18) showed that the treatment effect of tezacaftor-ivacaftor versus placebo was 6.81 points of CFQ-R respiratory domain (P = 0.2451) up to day 28 |



|  |   |    |                    |                                 |  |
|--|---|----|--------------------|---------------------------------|--|
| <b>FEV<sub>1</sub> % predicted:</b> relative change from baseline<br>Follow-up: up to 24 weeks                                 | See comment.<br><br>The mean relative change from baseline in FEV <sub>1</sub> % predicted in the tezacaftor-ivacaftor group was 6.80% higher (5.30% higher to 8.30% higher) than the placebo group (result from 1 study with 510 individuals)  | NA | 522<br>(2 studies) | ⊕⊕⊕○<br>moderate <sup>1,2</sup> | Difference in relative change from baseline calculated by least-squares regression, hence assumed risk not presented<br>The second study (n = 18) showed no statistically significant difference between groups in mean relative change from baseline in FEV <sub>1</sub> % predicted MD 3.72 (95% CI -7.77 to 15.21). |
| <b>Adverse events:</b> most commonly occurring events (occurring in at least 10% of participants)<br>Follow-up: up to 24 weeks | The most commonly occurring adverse events in both groups were cough and pulmonary exacerbation<br><br>There were no statistically significant differences between groups (99% confidence intervals) in the number of participants experiencing cough, pulmonary exacerbation, headache, nasal congestion or nasopharyngitis, increased sputum, haemoptysis, pyrexia, oropharyngeal pain, nausea or fatigue | NA | 527<br>(2 studies) | ⊕⊕⊕○<br>moderate <sup>1,2</sup> |  |
| <b>Time to first pulmonary exacerbation</b><br>Follow-up: up to 24 weeks   | The hazard ratio for pulmonary exacerbation in the tezacaftor plus-ivacaftor group, as compared with the placebo group was 0.64 (95% CI 0.46 to 0.89)   | NA | 504<br>(1 study)   | ⊕⊕⊕○<br>moderate <sup>1,2</sup> | A hazard ratio below 1 favours the tezacaftor-ivacaftor group  |

\*The basis for the **assumed risk** is the control group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).  
CI: confidence interval; MD: mean difference; NA: not applicable.

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

1. Downgraded once due to indirectness: 1 study recruited individuals over the age of 12 (Taylor-Cousar 2017) and 1 study recruited individuals over the age of 18 with one F508del mutation and one G551D mutation (Donaldson 2018). Therefore, results are not applicable to children under the age of 12 and some results are not applicable to individuals homozygous for F508del.
2. One study has some unclear details related to methodological design and had unbalanced treatment group sizes and baseline characteristics (Donaldson 2018). However, this study contributed a small proportion of the evidence of this comparison (n = 18, 3% of evidence) compared to the second study in the comparison (n = 509, 97% of evidence, overall low risk of bias) (Taylor-Cousar 2017). Therefore, no downgrading is made due to potential risks of bias in the smaller study.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

There is insufficient evidence that monotherapy with correctors has clinically important effects in people with CF who have two copies of the F508del mutation.

Combination therapies (lumacaftor-ivacaftor and tezacaftor-ivacaftor) each result in similarly small improvements in clinical outcomes in people with CF; specifically improvements quality of life (moderate-quality evidence), in respiratory function (high-quality evidence) and lower pulmonary exacerbation rates (moderate-quality evidence). Lumacaftor-ivacaftor is associated with an increase in early transient shortness of breath and longer-term increases in blood pressure (high-quality evidence). These adverse effects were not observed for tezacaftor-ivacaftor. Tezacaftor-ivacaftor has a better safety profile, although data are not available for children younger than 12 years. In this age group, lumacaftor-ivacaftor had an important impact on respiratory function with no apparent immediate safety concerns, but this should be balanced against the increase in blood pressure and shortness of breath seen in longer-term data in adults when considering this combination for use in young people with CF.

*Kommentare zum Review*

Mutationsstatus in einigen der eingeschlossenen Studien ist nicht F508del homozygot

---

**Wark P et al., 2018 [23].**

Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis

**Fragestellung**

To investigate efficacy and tolerability of treatment with nebulised hypertonic saline on people with CF compared to placebo and or other treatments that enhance mucociliary clearance.

**Methodik**

Population:

- People of all ages and of both sexes with CF diagnosed clinically or by sweat and genetic testing, including all degrees of disease severity.

Intervention:

- Nebulised hypertonic saline (defined as any concentration of saline greater than or equal to 3% delivered via a mask or mouthpiece with a nebuliser pump)

Komparator:

- placebo or usual treatment or any other mucus-mobilising treatments (including, but not limited to, physical airway clearance techniques and medications which demonstrate improved mucus clearance e.g. rhDNase).

Endpunkte:

- primäre Endpunkte:
  - Survival
  - Physiological measures of lung function
- sekundäre Endpunkte:
  - Measures of sputum clearance
  - Measures of exercise capacity
  - Quality of life (QoL)
  - Adverse effects
  - Pulmonary exacerbations

Recherche/Suchzeitraum:

- Relevant trials were identified from the Group's Cystic Fibrosis Trials Register (compiled from electronic searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (updated each new issue of the Cochrane Library), weekly searches of MEDLINE, a search of Embase to 1995 and the prospective handsearching of two journals - Pediatric Pulmonology and the Journal of Cystic Fibrosis.), trials database Clinicaltrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform
- Date of the most recent search of the Group's register: 8 August 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

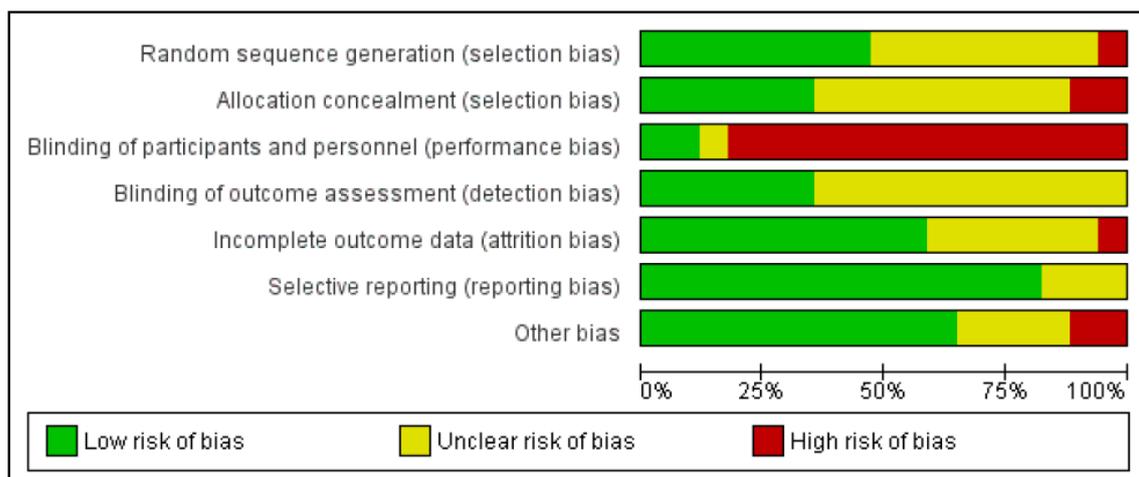
- 17 trials (966 participants)

Charakteristika der Population:

- age of participants ranged from four months to 63 years
- Most studies only recruited participants over the age of five or six years
- Three trials stated they tested for tolerance to hypertonic saline

Qualität der Studien:

**Figure 1. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.**



Studienergebnisse:

Hypertonic saline 3% to 7% versus isotonic saline in stable lung disease

| Hypertonic saline 3% to 7% versus isotonic saline for cystic fibrosis (stable lung disease) |  |                            |                          |                             |                                 |          |
|---|--|----------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------|----------|
| Patient or population: adults and children with cystic fibrosis (stable lung disease)       |  |                            |                          |                             |                                 |          |
| Settings: outpatients   |  |                            |                          |                             |                                 |          |
| Intervention: hypertonic saline 3% to 7%  |  |                            |                          |                             |                                 |          |
| Comparison: isotonic saline   |  |                            |                          |                             |                                 |          |
| Outcomes  | Illustrative comparative risks* (95% CI) |                            | Relative effect (95% CI) | No of participants (trials) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments |
|   | Assumed risk                             | Corresponding risk         |                          |                             |                                 |          |
|   | Isotonic saline                          | Hypertonic saline 3% to 7% |                          |                             |                                 |          |
| Mortality   | Outcome not reported.                    |                            | NA                       | NA                          | NA                              |          |



|   |   |  |    |                                |                                     |  |
|---|---|--|----|--------------------------------|-------------------------------------|--|
| <b>FEV<sub>1</sub> (% predicted) change from baseline, short term</b><br>Follow-up: 4 weeks | The mean change in FEV <sub>1</sub> (% predicted) ranged from -1.42 to 2.8 in the isotonic saline groups  | The mean change in FEV <sub>1</sub> (%predicted) was 3.44 higher (0.67 higher to 6.21 higher) in the hypertonic saline group | NA | 225<br>(3 trials) <sup>1</sup> | ⊕○○○<br>very low <sup>2,4,5,6</sup> |  |
| <b>FEV<sub>1</sub> (% predicted) change from baseline, long term</b><br>Follow-up: 48 weeks | The mean change in FEV <sub>1</sub> (%predicted) was 2.44 in the isotonic saline group.   | The mean change in FEV <sub>1</sub> (%predicted) was 2.31 higher (2.72 lower to 7.34 higher) in the hypertonic saline group  | NA | 134<br>(1 trial)               | ⊕⊕○○<br>low <sup>2,3</sup>          | The included trial also measured change in FEV <sub>1</sub> (%predicted) at: 12 weeks, MD 4.10 (95% CI -0.08 to 8.28); 24 weeks, MD 5.37 (95% CI 1.03 to 9.71); and 36 weeks, MD 3.63 (95% CI -1.56 to 8.82) |
| <b>Pulmonary exacerbations</b><br>Follow-up: up to 48 weeks                                 | One trial showed that there were fewer exacerbations per year requiring intravenous antibiotic therapy in the hypertonic saline group than in the isotonic saline group and that the interval during which participants remained free of exacerbations was also significantly longer in the hypertonic saline group<br>The second trial found no significant differences in the mean number of exacerbations per year<br>There was no difference reported in hospitalisation rates between the hypertonic saline group and the controls |  | NA | 415<br>(2 trials)              | ⊕⊕○○<br>low <sup>2,8</sup>          |  |
| <b>Adverse events</b><br>Follow up: up to 48 weeks  | There were no significant difference between treatment groups in adverse events including cough, chest tightness, pharyngitis, haemoptysis, sinusitis, sneezing, tonsillitis and vomiting   |  | NA | 589<br>(6 trials) <sup>9</sup> | ⊕○○○<br>very low <sup>2,4,5</sup>   |  |

\*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).  
CI: confidence interval; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 second; LCI: lung clearance index; MD: mean difference; NA: not applicable.

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

1. 1 trial (n = 19) was of a cross-over design.

2. Downgraded once due to applicability: results apply only to those who can tolerate hypertonic saline.

3. Downgraded once due to imprecision; small sample size which did not achieve the targeted sample size generated by the power calculation.

4. Downgraded once due to risk of bias: high risk of detection bias as participants could discern the taste of the intervention and also limited information about trial methods.

5. Downgraded once due to imprecision: cross-over trials analysed as a parallel trials (due to available data) which is likely to over-estimate the within study variability and increase imprecision.

6. Downgraded once due to inconsistency: substantial heterogeneity ( $I^2 = 67\%$ ) which may have originated from different age groups recruited in the trials or different baseline levels of lung function.

7. Downgraded once due to applicability: results apply only to those who can tolerate hypertonic saline and the trial only included children aged 6 to 18 years, so results may not apply to adults.

8. Downgraded once due to risk of bias: one trial was at high risk of detection bias as participants could discern the taste of the intervention.

9. 4 trials (n = 104) were of a cross-over design.

- Measures of exercise capacity

- One study demonstrated a significant improvement in exercise tolerance (MD 0.88 (95% CI 0.19 to 1.57) and week 2, MD 1.01 (95% CI 0.18 to 1.84))

- Measures of QoL and symptom scores

- CFQ-R domain for parents or participants was assessed in three trials and this demonstrated no statistically significant improvement in the hypertonic saline group, MD 1.62 (95% CI -1.69 to 4.92)

- Two trials assessed symptom improvement after short-term treatment using simple VAS and found an improvement in feelings of better chest clearance, exercise tolerance and quality of sleep.
- In the long-term trials (48 weeks), Elkins showed treatment may improve some aspects of QoL in adults but not in children, while Rosenfeld showed no improvement in parent-reported QoL scores.

### Hypertonic saline compared with rhDNase with for cystic fibrosis

| Hypertonic saline compared with rhDNase with for cystic fibrosis  |  |                    |                          |                             |                                   |   |
|---|--|--------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|---|
| Patient or population: adults and children with cystic fibrosis<br>Settings: outpatients<br>Intervention: hypertonic saline (daily)<br>Comparison: rhDNase (daily) <sup>1</sup>   |  |                    |                          |                             |                                   |   |
| Outcomes  | Illustrative comparative risks* (95% CI)   |                    | Relative effect (95% CI) | No of participants (trials) | Quality of the evidence (GRADE)   | Comments  |
|   | Assumed risk   | Corresponding risk |                          |                             |                                   |   |
|   | rhDNase  | Hypertonic saline  |                          |                             |                                   |   |
| <b>FEV<sub>1</sub> (% predicted) change from baseline, long term</b><br>Follow-up: 3 months   | The mean change from baseline in FEV <sub>1</sub> (% predicted) was 8% higher (2% higher to 14% higher) in the hypertonic saline group compared to the daily rhDNase group. <sup>2</sup> |                    | NA                       | 47 (1 trial)                | ⊕○○○<br>very low <sup>2,6,7</sup> | Trial had a cross-over design.<br>An additional cross-over trial of 18 participants found no difference between treatments in FEV <sub>1</sub> after 10 weeks (no data presented).                  |
| <b>Pulmonary exacerbations</b><br>Follow-up: NA   | 15 episodes occurring during treatment with hypertonic saline and 18 with daily rhDNase, there was no statistical difference between treatments (see comment)                            |                    | NA                       | 47 (1 trial)                | ⊕○○○<br>very low <sup>2,6,7</sup> | Trial had a cross-over design.<br>Number of episodes reported rather than the number of participants with exacerbations (leading to a unit of analysis issue) so data not entered into the analysis |
| <b>Adverse events</b><br>Follow up: 3 months  | Increased cough was reported in 13 participants using hypertonic saline and 17 on daily rhDNase. There were similar rates of other adverse events between treatment arms (see comment)   |                    | NA                       | 47 (1 trial)                | ⊕○○○<br>very low <sup>2,6,7</sup> | Trial had a cross-over design, so data not entered into analysis  |
| *The basis for the <b>assumed risk</b> (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The <b>corresponding risk</b> (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the <b>relative effect</b> of the intervention (and its 95% CI).<br>CI: confidence interval; FEV <sub>1</sub> : forced expiratory volume in 1 second; LCI: lung clearance index; MD: mean difference; NA: not applicable.   |  |                    |                          |                             |                                   |   |
| GRADE Working Group grades of evidence<br><b>High quality:</b> further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.<br><b>Moderate quality:</b> further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.<br><b>Low quality:</b> further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.<br><b>Very low quality:</b> we are very uncertain about the estimate. |  |                    |                          |                             |                                   |   |

1. An alternate day rhDNase group was also included in one of the trials (Suri 2001), but to allow a comparison across the trials, only results from the rhDNase daily group are presented in the tables.
2. Data analysed as MD between treatment groups via generic inverse variance due to cross-over design of the trial, therefore an estimate of the assumed risk is not available.
3. Downgraded once due to risk of bias: high risk of detection bias as participants could discern the taste of the intervention and limited information was provided about the methodological design of the trial.
4. Downgraded once due to applicability: results apply only to those who can tolerate hypertonic saline.

- One trial reported at 12 weeks on the change in exercise tolerance, dyspnoea, oxygen saturation during exercise and symptom score and found no differences between those treated with rhDNase and hypertonic saline.
-

## Hypertonic saline compared with mannitol for cystic fibrosis

| Hypertonic saline compared with mannitol for cystic fibrosis  |  |                    |                          |                             |                                   |  |
|---|--|--------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--|
| <b>Patient or population:</b> adults and children with cystic fibrosis<br><b>Settings:</b> outpatients<br><b>Intervention:</b> hypertonic saline<br><b>Comparison:</b> mannitol |  |                    |                          |                             |                                   |  |
| Outcomes  | Illustrative comparative risks* (95% CI) |                    | Relative effect (95% CI) | No of participants (trials) | Quality of the evidence (GRADE)   | Comments   |
|   | Assumed risk                             | Corresponding risk |                          |                             |                                   |  |
|   | Mannitol                                 | Hypertonic saline  |                          |                             |                                   |  |
| Pulmonary exacerbations   | Outcome not reported.                    |                    | NA                       | NA                          | NA                                |  |
| Adverse events<br>Follow up: up to 95 minutes   | See comment.                             |                    | NA                       | 12 (1 trial)                | ⊕○○○<br>very low <sup>1,2,4</sup> | Trial had cross-over design. Mannitol was considered to be a more 'irritating' treatment than other treatments (4-armed trial); no specific data given |

\*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).  
**CI:** confidence interval; **FEV<sub>1</sub>**: forced expiratory volume in 1 second; **LCI:** lung clearance index; **NA:** not applicable.

GRADE Working Group grades of evidence  
**High quality:** further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.  
**Moderate quality:** further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.  
**Low quality:** further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.  
**Very low quality:** we are very uncertain about the estimate.

1. Downgraded once due to risk of bias: high risk of detection bias as participants could discern the taste of the intervention and no washout period was used.
2. Downgraded once due to applicability: results apply only to those who can tolerate hypertonic saline and the trial included only participants over the age of 16 so results may not apply to younger children.
3. Downgraded once due to applicability: the outcome measured only at very short-term time-points (minutes after intervention), which are not of clinical relevance to this review.
4. Downgraded once due to imprecision: no numerical data provided and small sample size.

- no difference between groups in symptoms (cough)

### Fazit der Autoren

Regular use of nebulised hypertonic saline by adults and children over the age of 12 years with CF results in an improvement in lung function after four weeks (very low-quality evidence from three trials), but this was not sustained at 48 weeks (low-quality evidence from one trial). The review did show that nebulised hypertonic saline reduced the frequency of pulmonary exacerbations (although we found insufficient evidence for this outcome in children under six years of age) and may have a small effect on improvement in quality of life in adults.

Evidence from one small cross-over trial in children indicates that rDNase may lead to better lung function at three months; qualifying this we highlight that while the study did demonstrate that the improvement in FEV<sub>1</sub> was greater with daily rHDNase, there were no differences seen in any of the secondary outcomes.

In the majority of trials hypertonic saline was used after pre-treatment with bronchodilators and as an adjunct to chest physiotherapy; in both cases this may be important to ensure its efficacy. When delivered following a bronchodilator, hypertonic saline is an inexpensive and safe therapy for people with CF.

---

**Smith S et al., 2018 [20].**

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

**Fragestellung**

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

**Methodik**

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

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

Endpunkte:

- primäre Endpunkte:
  - Physiological measures of lung function
  - Exacerbation of respiratory infection
- sekundäre Endpunkte:
  - Nutrition
  - Quality of life (QoL)
  - Adverse effects
  - Survival
  - Antibiotic resistance in P aeruginosa or other organisms

Recherche/Suchzeitraum:

- Relevant trials were identified from the Group's Cystic Fibrosis Trials Register (compiled from electronic searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (updated each new issue of the Cochrane Library), weekly searches of MEDLINE, a search of Embase to 1995 and the prospective handsearching of two journals - Pediatric Pulmonology and the Journal of Cystic Fibrosis.), trials database Clinicaltrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform
- Date of the most recent search of the Group's register: 13 February 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 trials

### Charakteristika der Population:

- Participants were both children and adults

### Qualität der Studien:

|                 | Random sequence generation (selection bias) | Allocation concealment (selection bias) | Blinding of participants and personnel (performance bias) | Blinding of outcome assessment (detection bias) | Incomplete outcome data (attrition bias) | Selective reporting (reporting bias) | Other bias |
|-----------------|---|---|---|---|--|--------------------------------------|------------|
| Assael 2013     | +   | +                                       | -   | ?   | +  | +                                    | ?          |
| Bilton 2014     | ?   | ?                                       | -   | ?   | ?  | ?                                    | ?          |
| Chuchalin 2007  | ?   | ?                                       | +   | ?   | +  | ?                                    | ?          |
| Day 1988        | ?   | ?                                       | ?   | ?   | -  | -                                    | ?          |
| Elborn 2015     | +   | +                                       | -   | +   | +  | +                                    | +          |
| Flume 2016b     | ?   | ?                                       | ?   | +   | ?  | +                                    | ?          |
| Hodson 1981     | ?   | ?                                       | ?   | ?   | ?  | ?                                    | ?          |
| Jensen 1987     | ?   | ?                                       | ?   | ?   | +  | -                                    | -          |
| Konstan 2010b   | ?   | ?                                       | -   | -   | +  | +                                    | ?          |
| Kun 1984        | ?   | -                                       | -   | +   | +  | +                                    | -          |
| MacLusky 1989   | -   | +                                       | -   | +   | +  | +                                    |            |
| Murphy 2004     | ?   | ?                                       | -   | -   | +  | -                                    | -          |
| Nathanson 1985  | ?   | ?                                       | ?   | ?   | -  | ?                                    | ?          |
| Nikolaizik 2008 | ?   | ?                                       | -   | -   | ?  | -                                    | ?          |
| Ramsey 1999     | ?   | ?                                       | +   | ?   | +  | -                                    | ?          |
| Schuster 2013   | ?   | ?                                       | -   | +   | +  | +                                    | ?          |
| Stead 1987      | +   | ?                                       | ?   | ?   | +  | +                                    | ?          |
| Wiesemann 1998  | +   | -                                       | +   | ?   | +  | -                                    |            |

## Studienergebnisse:

### Colistimethat vs Tobramycin

| Colistimethate dry powder (Colobreathe®) compared with TIS for long-term therapy in CF   |   |   |                          |                              |                                 |  |
|--|---|---|--------------------------|------------------------------|---------------------------------|--|
| <b>Patient population:</b> children and adults with CF and <i>P. aeruginosa</i> infection<br><b>Settings:</b> outpatients<br><b>Intervention:</b> colistimethate dry powder for inhalation (one 1.6625 MU capsule twice daily for 24 weeks)<br><b>Comparison:</b> TIS (3 cycles of 28-days of TIS (300 mg/5 mL) twice daily followed by a 28-day off period) |   |   |                          |                              |                                 |  |
| Outcomes   | Illustrative comparative risks* (95% CI)  |   | Relative effect (95% CI) | No of participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments   |
|  | Assumed risk  | Corresponding risk                                      |                          |                              |                                 |  |
|  | TIS   | Colistimethate dry powder for inhalation (Colobreathe®) |                          |                              |                                 |  |
| <b>FEV<sub>1</sub> (% predicted):</b> mean change from baseline<br>Follow-up: 24 weeks   | Adjusted mean difference between the groups (ITT population LOCF) for the change in FEV <sub>1</sub> % predicted, MD -0.98% (95% CI -2.74% to 0.86%). There was no significant difference between the 2 groups for this outcome |   | NA                       | 374 (1)                      | ⊕⊕○○<br>low <sup>1,2</sup>      | The data were not normally distributed and were analysed using log-transformation analysis. We have reported the results directly from the paper |
| <b>Pulmonary exacerbations:</b> number of pulmonary exacerbations<br>Follow-up: 24 weeks   | 262 per 1000  | 312 per 1000 (225 to 430 per 1000)                      | RR 1.19 (0.86 to 1.64)   | 374 (1)                      | ⊕⊕⊕○<br>moderate <sup>1</sup>   |  |
| <b>Quality of life:</b> adjusted mean change in CFQR score at the end of treatment<br>Follow-up: 24 weeks  | The adjusted mean changes at the end of the trial favoured the Colobreathe® group in terms of treatment burden (P = 0.091) This difference was significant at Week 4 (P < 0.001).   |   | NA                       | 374 (1)                      | ⊕⊕○○<br>low <sup>1,3</sup>      | The trial was not powered to detect differences in overall quality of life Results reported directly from paper.                                 |
| <b>Survival:</b> number of deaths<br>Follow-up: over 3 months and up to 12 months  | 10 per 1000   | 2 per 1000 (0 to 43 per 1000)                           | RR 0.21 (0.01 to 4.32)   | 374 (1)                      | ⊕⊕○○<br>low <sup>1,4</sup>      |  |
| <b>Antibiotic resistance:</b> change in mean MIC <sub>50</sub> and MIC <sub>90</sub> at the end of the trial<br>Follow-up: 24 weeks  | The mean MIC <sub>50</sub> (breakpoint of ≥ 8 mg/L) changed in the TIS group by 0.5 compared to 0.0 in the Colobreathe® group The mean MIC <sub>90</sub> (breakpoint of ≥ 8 mg/L) changed in the both groups by 4.0             |   | NA                       | 374 (1)                      | ⊕⊕○○<br>low <sup>1,3</sup>      |  |
| <b>Adverse events:</b> number of treatment related adverse events.<br>Follow-up: 24 weeks  | 466 per 1000  | 820 per 1000 (699 to 969 per 1000)                      | RR 1.76 (1.50 to 2.08)   | 379 (1)                      | ⊕⊕○○<br>low <sup>1,4</sup>      | Treatment-related adverse events were significantly lower in the TIS group than the Colobreathe® group P < 0.0001                                |

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

#### GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

1. Downgraded once due to an unclear or high risk of bias across four out of the seven domains, particularly randomisation, allocation concealment and participant blinding.
2. Downgraded once due to LOCF analysis increasing risk of bias
3. Downgraded once for imprecision; the trial was underpowered to detect differences in overall quality of life.
4. Downgraded once for imprecision due to low event rates.

## Tobramycin vs Aztreonam

TIS compared with AZLI for long-term therapy in CF

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

Settings: outpatients

Intervention: AZLI 75 mg 3 times daily

Comparison: TIS 300 mg twice-daily

| Outcomes   | Illustrative comparative risks* (95% CI)   |   | Relative effect (95% CI) | No of participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments   |
|--|--|---|--------------------------|------------------------------|---------------------------------|--|
|  | Assumed risk   | Corresponding risk  |                          |                              |                                 |  |
|  | TIS  | AZLI  |                          |                              |                                 |  |
| <b>FEV<sub>1</sub> (% predicted):</b> mean relative change from baseline averaged across 3 cycles<br>Follow-up: 24 weeks             | The MD between groups was -3.40 (95% CI -6.63 to -0.17), favouring AZLI            |   | NA                       | 268 (1)                      | ⊕⊕⊕○<br>moderate <sup>1</sup>   |  |
| <b>Pulmonary exacerbations:</b> need for additional antibiotics.<br>Follow-up: 24 weeks  | 576 per 1000   | 380 per 1000 (294 to 495 per 1000)  | RR 0.66 (0.51 to 0.86)   | 268 (1)                      | ⊕⊕⊕○<br>moderate <sup>1</sup>   |  |
| <b>Quality of life:</b> mean change from baseline in CFQ-R respiratory symptom scale averaged across 3 cycles<br>Follow-up: 24 weeks | The mean (SD) change in CFQ-R score was 2.2 (17.7) in the TIS group                | The mean change in CFQ-R score in the AZLI group was 4.10 points higher (0.06 points lower to 8.26 points higher).              | NA                       | 268 (1)                      | ⊕⊕⊕○<br>moderate <sup>1</sup>   |  |
| <b>Survival</b><br>Follow-up: 24 weeks   | See comments.  |   |                          | 268 (1)                      | ⊕⊕○○<br>low <sup>1,2</sup>      | 2 participants died during the trial, but neither were related to treatment and the treatment group was not specified  |
| <b>Antibiotic resistance:</b> change from baseline in <i>P. aeruginosa</i> CFU/g of sputum at week 24<br>Follow-up: 24 weeks         | The mean (SD) change in log <sub>10</sub> CFU/g was -0.32 (1.87) in the TIS group. | The mean change in log <sub>10</sub> CFU/g in the AZLI group was 0.23 lower (0.76 lower to 0.3 log <sub>10</sub> CFU/g higher). | NA                       | 268 (1)                      | ⊕⊕⊕○<br>moderate <sup>1</sup>   |  |
| <b>Adverse events:</b> number of treatment-related adverse events<br>Follow-up: 24 weeks   | 129 per 1000   | 228 per 1000 (133 to 392 per 1000)  | RR 1.77 (1.03 to 3.04)   | 268 (1)                      | ⊕⊕⊕○<br>moderate <sup>1</sup>   | Whilst treatment-related events were significantly more likely in the AZLI treated group (P < 0.04), the difference in serious adverse events (also more likely in the AZLI group) did not quite reach significance. No significant difference was reported for any other reported adverse event |

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

AZLI: aztreonam lysine for inhalation; CFQ-R: cystic fibrosis questionnaire - revised; CFU: colony forming units; CI: confidence interval; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume at 1 second; FVC: forced vital capacity; MD: mean difference; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; RR: risk ratio; SD: standard deviation; TIS: tobramycin for inhalation solution.

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

1. Downgraded once due to risk of bias within the trial. The trial was open-label with the treatments given at a different frequency and so obvious to participants. There was also an unclear risk attributed to blinding of outcome assessment.
2. Downgraded once due to imprecision from low event rates.

## Levofloxacin vs. Tobramycin

LIS compared with TIS for long-term therapy in CF

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

Settings: outpatients

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

Comparison: TIS 300 mg/5 mL twice daily

| Outcomes  | Illustrative comparative risks* (95% CI)   |   | Relative effect (95% CI) | No of participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments                                |
|---|--|---|--------------------------|------------------------------|---------------------------------|---|
|   | Assumed risk   | Corresponding risk  |                          |                              |                                 |   |
|   | TIS  | LIS   |                          |                              |                                 |   |
| <b>FEV<sub>1</sub> (% predicted):</b> relative mean change from baseline<br>Follow-up: six months                                   | The mean (SD) change in % predicted FEV <sub>1</sub> was -1.5 (14.8) in the TIS group.   | The mean change in % predicted FEV <sub>1</sub> in the LIS group was 0.30 higher (3.02 lower to 3.62 higher)                          | NA                       | 282 (1)                      | ⊕⊕⊕⊕<br>high                    |   |
| <b>Pulmonary exacerbations:</b> number of hospitalisations due to respiratory exacerbations<br>Follow-up: six months                | 280 per 1000   | 173 per 1000 (112 to 274 per 1000)  | RR 0.62 (0.40 to 0.98)   | 282 (1)                      | ⊕⊕⊕⊕<br>high                    |   |
| <b>Quality of life:</b> change from baseline in CFQ-R   | The trial reported that scores in the respiratory domain of the CFQ-R were similar in the 2 groups at baseline, increased in the LIS group and decreased in the TIS group at day 28 and were similar again by the end of the trial   |   | NA                       | 282 (1)                      | ⊕⊕○○<br>low <sup>1,2</sup>      | No data could be entered into analysis. |
| <b>Survival</b><br>Follow-up: NA  | Outcome not reported.  |   |                          |                              | NA                              |   |
| <b>Antibiotic resistance:</b> mean change in <i>P. aeruginosa</i> sputum density (log <sub>10</sub> CFU/g)<br>Follow-up: six months | The mean (SD) sputum density in the TIS group was -0.25 (1.76) log <sub>10</sub> CFU/g.  | The mean sputum density in the LIS group was 0.12 higher (0.31 log <sub>10</sub> CFU/g lower to 0.55 log <sub>10</sub> CFU/g higher). | NA                       | 282 (1)                      | ⊕⊕⊕⊕<br>high                    |   |
| <b>Adverse events:</b> number of treatment-related adverse events   | Significantly fewer participants in the LIS group reported epistaxis, RR 0.2 (95% CI 0.04 to 1.00), general malaise, RR 0.1 (95% CI 0.01 to 0.83) and increased blood glucose, RR 0.28 (95% CI 0.08 to 0.94)<br>Significantly more participants in the LIS group reported dysgeusia, RR 46.25 (95% CI 2.88 to 742)<br>No other differences were noted. |   | NA                       | 282 (1)                      | ⊕⊕⊕⊕<br>high                    |   |

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

CFU: colony forming units; CI: confidence interval; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume at 1 second; FVC: forced vital capacity; LIS: levofloxacin for inhalation solution; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; RR: risk ratio; TIS: tobramycin for inhalation solution.

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

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

## Fazit der Autoren

Inhaled anti-pseudomonal antibiotic treatment probably improves lung function and reduces exacerbation rate, but pooled estimates of the level of benefit were very limited. The best evidence is for inhaled tobramycin. More evidence from trials measuring similar outcomes in the same way is needed to determine a better measure of benefit. Longer-term trials are needed to look at the effect of inhaled antibiotics on quality of life, survival and nutritional outcomes.

---

**Somaraju UR et al., 2016 [21].**

Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis.

**Fragestellung**

To evaluate the efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy in children and adults with cystic fibrosis and to compare the efficacy and safety of different formulations of this therapy and their appropriateness in different age groups. Also, to compare the effects of pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis according to different diagnostic subgroups (e.g. different ages at introduction of therapy and different categories of pancreatic function).

**Methodik**

Population:

- People of any age with CF, either diagnosed clinically and confirmed with sweat test, or by genetic testing or by newborn screening.

Intervention:

- Any dose of PERT and in any formulation, in either home or hospital setting, for a period of not less than four weeks commenced either at diagnosis of cystic fibrosis, at the onset of symptoms or at confirmation of abnormal pancreatic function.

Komparator:

- placebo or other PERT preparations

Endpunkte:

- primäre Endpunkte:
  - Changes in nutritional status
- sekundäre Endpunkte:
  - Bowel symptoms,
  - Days in hospital,
  - QoL,
  - Number of times vitamin deficiency diagnosed,
  - Adverse events,
  - Fecal fat excretion (FFE),
  - Lung disease

Recherche/Suchzeitraum:

- Relevant trials were identified from the Group's Cystic Fibrosis Trials Register (compiled from electronic searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (updated each new issue of the Cochrane Library), weekly searches of MEDLINE, a search of Embase to 1995 and the prospective handsearching of two journals - Pediatric Pulmonology and the Journal of Cystic Fibrosis.), trials database Clinicaltrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform
- Date of the most recent search of the Group's register: July 2016.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- One parallel trial and 12 cross-over trials of children and adults with cystic fibrosis were included in the review.

##### Qualität der Studien:

- The included trials had mostly an unclear risk of bias from the randomisation process as the details of this were not given; they also mostly had a high risk of attrition bias and reporting bias.
- *Hinweis* → We could not combine data from all the trials as they compared different formulations. Findings from individual studies provided insufficient evidence to determine the size and precision of the effects of different formulations. Ten studies reported information on the review's primary outcome (nutritional status); however, we were only able to combine data from two small cross-over studies (n = 41).

##### Studienergebnisse:

- The estimated gain in body weight was imprecise, 0.32 kg (95% confidence interval -0.03 to 0.67; P = 0.07).
- Combined data from the same studies gave statistically significant results favouring enteric-coated microspheres over enteric-coated tablets for our secondary outcomes stool frequency, mean difference -0.58 (95% confidence interval -0.85 to -0.30; P < 0.0001); proportion of days with abdominal pain, mean difference -7.96% (95% confidence interval -12.97 to -2.94; P = 0.002); and fecal fat excretion, mean difference -11.79 g (95% confidence interval -17.42 to -6.15; P < 0.0001).
- Data from another single small cross-over study also favoured enteric-coated microspheres over non-enteric-coated tablets with adjuvant cimetidine in terms of stool frequency, mean difference -0.70 (95% confidence interval -0.90 to -0.50; P < 0.00001).

#### **Fazit der Autoren**

There is limited evidence of benefit from enteric-coated microspheres when compared to non-enteric coated pancreatic enzyme preparations up to one month. In the only comparison where we could combine any data, the fact that these were cross-over studies is likely to underestimate the level of inconsistency between the results of the studies due to over-inflation of confidence intervals from the individual studies. There is no evidence on the long-term effectiveness and risks associated with pancreatic enzyme replacement therapy. There is also no evidence on the relative dosages of enzymes needed for people with different levels of severity of pancreatic insufficiency, optimum time to start treatment and variations based on differences in meals and meal sizes. There is a need for a properly designed study that can answer these questions.

### 3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

### 3.4 Leitlinien

---

**Ren CL et al., 2018 [19].**

*Cystic Fibrosis Foundation clinical practice guidelines endorsed by the American Thoracic Society*

Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis

#### **Fragestellung**

Develop evidence-based guidelines for CFTR modulator therapy in patients with CF.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Leitliniengremium: independent, multidisciplinary group of individuals with expertise and experience in CF care, and included pediatric pulmonologists, adult pulmonologists, a pharmacist, a nurse practitioner, and a respiratory therapist, an adult CF patient, a parent of a child with CF
- bei Vorliegen eines Interessenkonfliktes keine Teilnahme in Leitliniengremium
- systematische Literatursuche anhand von PICO-Fragen
- Nutzung des GRADE Evidence-to-Decision Framework zur Ableitung der Empfehlungen
- Konsensusprozess nicht beschrieben

##### Recherche/Suchzeitraum:

- A systematic review of peer-reviewed literature published from database inception through April 2016 was conducted in Ovid, EMBASE, PubMed, Cochrane Library Scopus, and Google Scholar. We repeated the search in September 2017 and found no relevant new citations.

##### LoE/GoR

- GRADE-System

**Table 1.** Interpretation of the strength of grading of recommendations, assessment, development, and evaluation recommendations

| Implications      | Strong Recommendation  | Conditional Recommendation   |
|-------------------|--|--|
| For patients      | Most individuals in this situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not. Formal decision aids are not likely to be needed to help individuals make decisions consistent with their values and preferences. | The majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but many would not.   |
| For clinicians    | Most individuals should receive the intervention. Adherence to this recommendation according to the guideline could be used as a quality criterion or performance indicator.   | Recognize that different choices will be appropriate for individual patients and that clinicians must help each patient arrive at a management decision consistent with his or her values and preferences. Decision aids may be useful in helping individuals make decisions consistent with their values and preferences. |
| For policy makers | The recommendation can be adapted as policy in most situations.  | Policy making will require substantial debate and involvement of various stakeholders.   |

### Sonstige methodische Hinweise

- Keine Gültigkeit bzw. Updateprozess beschrieben

### **Empfehlung**

#### Question 3: Should IVA/LUM Combination Drug versus No CFTR Modulator Treatment Be Used in Individuals with Two Copies of the F508del Mutation?

**Table 4.** Summary of recommendations for patient, intervention, comparator, and outcomes question 3 (ivacaftor/lumacaftor for patients with cystic fibrosis with two copies of F508del)

| Subgroup No. | Age (Yr) | PPFEV <sub>1</sub> (%) | Certainty | Recommendation    |
|--------------|----------|------------------------|-----------|-------------------|
| 21           | 0–5      | N/A                    | N/A       | No recommendation |
| 22           | 6–11     | <40                    | Very low  | Conditional for   |
| 23           | 6–11     | 40–90                  | Very low  | Conditional for   |
| 24           | 6–11     | >90                    | Very low  | Conditional for   |
| 25           | 12–17    | <40                    | Moderate  | Strong for        |
| 26           | 12–17    | 40–90                  | Moderate  | Strong for        |
| 27           | 12–17    | >90                    | Low       | Conditional for   |
| 28           | 18+      | <40                    | Moderate  | Strong for        |
| 29           | 18+      | 40–90                  | Moderate  | Strong for        |
| 30           | 18+      | >90                    | Low       | Conditional for   |

*Definition of abbreviations:* N/A = not applicable; PPFEV<sub>1</sub> = percent predicted forced expiratory volume in 1 second.

---

### **National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017 [17].**

Cystic Fibrosis: diagnosis and management

#### **Fragestellung**

By making robust recommendations based on the available evidence and best practice in cystic fibrosis care, this guideline will help improve care for this highly complex condition.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- multidisziplinäres Leitliniengremium (healthcare professionals and researchers as well as lay members)
- Darlegung von Interessenkonflikten und kompletter bzw. teilweiser Ausschluss bei Vorliegen eines Interessenkonfliktes
- Systematische Suche und Qualitätsbewertung, wenn möglich Erstellung von Meta-analysen und GRADE-Profilen
- Recommendations were drafted on the basis of the group's interpretation of the available evidence, taking into account the balance of benefits, harms and costs between different courses of action. This was either done formally, in an economic model, or informally.
- When clinical and economic evidence was of poor quality, conflicting or absent, the group drafted recommendations based on their expert opinion.

- Konsensusprozess nicht beschrieben
- Update geplant, keine Angabe konkreter Zeiträume

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic literature searches were undertaken to identify all published clinical evidence relevant to the review questions from January 2015 to September 2016 and partly updated in January 2017. All searches were conducted in MEDLINE, Embase and The Cochrane Library.

#### LoE

- GRADE

| Level    | Description   |
|----------|---|
| High     | Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.   |
| Moderate | Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.               |
| Low      | Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. |
| Very low | Any estimate of effect is very uncertain.   |

#### GoR

- the word 'offer' was used for strong recommendations and 'consider' for weak recommendations

#### Sonstige methodische Hinweise

- keine direkte Verknüpfung der Empfehlung mit der Evidenz

### **Empfehlung**

#### **Pulmonary monitoring, assessment and management**

#### **Mucoactive agents**

#### Consideration of clinical benefits and harms

The committee discussed whether a mucoactive or mucolytic agent should be prescribed to everyone who has cystic fibrosis. However, taking into account the potential adverse effects, as well as the inconvenience and the cost of treatment, it was agreed not to recommend it to everyone. Instead, the committee agreed that it should be offered to people with cystic fibrosis who have clinical evidence of lung disease based on radiological imaging or lung function testing.

The committee reviewed the evidence comparing dornase alfa to placebo, which shows significant differences in FEV1 in favour of dornase alfa at 1, 3, 6 and 24 month follow-ups, but also a lack of significant differences in FEV1 in people with severe lung disease at 1 month follow-up.

The committee discussed the evidence comparing nebulised sodium chloride with control (0.9%) or low-concentration (< 3%). After reviewing the conflicting evidence comparing 7% sodium chloride to 0.9% sodium chloride, the committee relied on their expertise and experience to recommend hypertonic sodium chloride instead of isotonic sodium chloride. The committee also reviewed the evidence comparing 7% sodium chloride to 3% sodium chloride. A moderate quality RCT found a clinically significant improvement in FEV1 in the group of participants receiving 7% sodium chloride compared to those who were receiving 3% sodium chloride at 2 and 4 week follow-ups. It was discussed whether a specific concentration of hypertonic sodium chloride should be specified in the recommendations. The committee concluded that it was appropriate not to mention a specific concentration because the highest concentration tolerable for the individual patient should be used (to maximum 7%).

The committee reviewed the evidence comparing acetylcysteine to placebo. Very low to moderate quality evidence showed no clinically significant differences in FEV1 between acetylcysteine and placebo at 4, 12 and 24 week follow-ups. Likewise, low quality evidence showed no differences in need for additional intravenous antibiotics for pulmonary exacerbation at 24 week follow-up. No clinically significant differences were found in inflammatory markers or quality of life either. The committee also noted that acetylcysteine was not commonly used in clinical practice because of the unpleasant smell and taste. Moreover, acetylcysteine needs to be taken up to 4 times a day, so overall it is less tolerable and more burdensome than other mucoactive agents. Based on this, the committee agreed not to make a recommendation in favour of acetylcysteine.

The committee was aware of the NICE TA266 that provides guidance on the use of mannitol dry powder for inhalation for the treatment of cystic fibrosis in adults. Therefore data on mannitol was stratified by age to allow the committee to consider the evidence on children and young people separately from the evidence on adults. The committee discussed the recommendations from NICE TA266 and agreed that mannitol could be recommended as an option in adults who cannot use dornase alfa because of ineligibility, intolerance or inadequate response, and in those whose lung function is rapidly declining (FEV1 decline greater than 2% annually) for whom other osmotic agents are not considered appropriate. They agreed that people currently receiving mannitol whose cystic fibrosis does not meet the cited criteria should be able to continue treatment until they, and their clinician, consider it appropriate to stop. Therefore, the committee adopted these recommendations from NICE TA266.

The committee discussed the use of mannitol in children and young people. Overall the evidence did not show mannitol to have significant clinical benefit nor harm. The committee noted that mannitol is rarely used in clinical practice in children and young people. They were aware of issues of poor tolerability and difficulties with the inhaler device in children and young people. The committee agreed that mannitol may be an option for children and young people when rhDNase and hypertonic sodium chloride have failed or are not tolerated and so made a recommendation to this effect.

The committee reviewed the evidence comparing nebulised dornase alfa to hypertonic sodium chloride, which showed significant differences in FEV1 in favour of dornase alfa at 3 month follow-up but not at 3 week follow-up. The evidence was low or very low quality. Due to the limited evidence, the committee relied on their expertise and experience to guide their decision as to whether dornase alfa or hypertonic sodium chloride should be the first-line treatment. On balance, they agreed that dornase alfa was more effective and tolerable, and insufficient evidence was presented to change currently accepted practice. Therefore, the committee recommended dornase alfa as first choice treatment and hypertonic sodium chloride as second choice treatment.

The committee recommended using hypertonic sodium chloride (alone or in combination with dornase alfa) if there is an inadequate response to dornase alfa, based on clinical assessment or lung function testing. The committee noted that treatment should be tailored to the individual, taking into account their previous experience of mucoactive agents and any previously demonstrated efficacy.

The committee discussed whether separate recommendations on dornase alfa and hypertonic sodium chloride were needed for different age groups. However, they concluded that the choice of mucoactive agent would not differ based on age group in current practice and noted that some studies did not present data disaggregated by age subgroups.

No evidence was found for children under 5 years in the evidence review. The committee noted that dornase alfa is not licensed for this age group, however, it is current practice to prescribe dornase alfa to children under 5.

### Recommendations:

56. Offer a mucoactive agent to people with cystic fibrosis who have clinical evidence of lung disease.
57. Offer rhDNase (dornase alfa; recombinant human deoxyribonuclease) as the first choice of mucoactive agent.
58. If clinical evaluation or lung function testing indicates an inadequate response to rhDNase, consider both rhDNase and hypertonic sodium chloride or hypertonic sodium chloride alone.
59. Consider mannitol dry powder for inhalation for children and young people who cannot use rhDNase and hypertonic sodium chloride because of ineligibility, intolerance or inadequate response.
60. Mannitol dry powder for inhalation is recommended as an option for treating cystic fibrosis in adults:
  - who cannot use rhDNase because of ineligibility, intolerance or inadequate response to rhDNase and

- whose lung function is rapidly declining (forced expiratory volume in 1 second [FEV1] decline greater than 2% annually) and
- for whom other osmotic agents are not considered appropriate.

## **Immunomodulatory agents**

### Consideration of clinical benefits and harms

The committee discussed the results of the evidence and their experience in clinical practice.

The committee discussed the NMA results that found azithromycin had the best probability of reducing exacerbations and one of the worst for improving lung function. Based on their clinical experience, the committee agreed azithromycin can reduce exacerbations, but may not necessarily improve lung function. They highlighted, however, that there is no evidence that supports a direct link between lung function and clinical exacerbations and the critical outcome is to reduce the number of pulmonary exacerbations. They noted azithromycin does not have such a problematic interaction profile compared to other alternative immunomodulatory agents. They also noted azithromycin is usually offered as first-line in current practice and they agreed to recommend it to people who are suffering a clinical deterioration (as assessed by lung function) and to those who present recurrent pulmonary exacerbations. They suggested that due to its pharmacokinetic profile, it can be administered 3 times per week, rather than daily. The committee discussed the duration of treatment as, in practice, it tends to be used for longer than the duration in studies. It was agreed that treatment should be reviewed periodically to assess response.

The committee agreed that oral corticosteroids can be considered if clinical deterioration continues despite treatment with azithromycin, where all other treatments have been maximised.

The committee noted there was less evidence on fluticasone than the other treatments in the NMA. It was tested in only 12 patients suggesting that more research on fluticasone is needed to increase the confidence in the results. They noted that in practice, fluticasone does not improve lung function to the extent the NMA inferred. In the absence of evidence-base and empirical evidence to support its use, they agreed to not recommend the use of inhaled corticosteroids.

The committee also noted the lack of evidence for omalizumab and that this is limited to case reports.

The committee acknowledged ibuprofen showed a beneficial effect in terms of lung function and nutritional status. However, they were reluctant to recommend it widely due to the high dose and therapeutic drug monitoring required (which is not universally available), its adverse effects profile and potential interaction with other drugs. Although the studies did not show significant adverse events for ibuprofen, they emphasised longer follow-up trials are needed to assess this. Moreover, none of the studies reported on renal function, which is known to be negatively affected by long-term ibuprofen use. The committee noted ibuprofen is not currently routinely used in clinical practice for the management of cystic fibrosis in the UK. Nevertheless, they agreed not to write a "do not do" recommendation, as they acknowledged ibuprofen may be suitable for some people (for example when azithromycin is not deemed appropriate).

The committee agreed it is important to assess tolerability and adverse effects in addition to efficacy when making decisions about treatment.

### Recommendations

94. For people with cystic fibrosis and deteriorating lung function or repeated pulmonary exacerbations, offer long-term treatment with azithromycin at an immunomodulatory dose.

95. For people who have continued deterioration in lung function, or continuing pulmonary exacerbations while receiving long-term treatment with azithromycin, stop azithromycin and consider oral corticosteroids.

96. Do not offer inhaled corticosteroids as an immunomodulatory treatment for cystic fibrosis.

## **Nutritional Interventions**

### Consideration of clinical benefits and harms

People with cystic fibrosis often suffer from undernutrition due to faecal fat loss, increased energy requirements caused by chronic infections and malabsorption due to pancreatic insufficiency. It is well established that nutrition is important for lung function and overall health, therefore, different nutritional interventions to improve the nutritional status and growth of people with cystic fibrosis should be considered. Because nutrition is such an important component of overall health and a considerable problem among people with cystic fibrosis, the committee agreed that dietitians should be an integral part of the multidisciplinary team caring for the person with cystic fibrosis and review the patient regularly. This should be from

an individualised basis considering a myriad of factors, including current diet, salt and water intake, bowel habit in relation to pancreatic enzyme use as well as family circumstances and needs and capabilities before recommending any nutritional intervention.

If there are nutrition concerns, the committee recommended, based on their clinical experience and expertise, to encourage people to increase portion size and eat high-energy foods in order to increase calorie intake and counterbalance increased energy requirements and malabsorption.

The committee noted that the available evidence showed that oral calorie supplements are not effective in improving nutrition or growth in people in cystic fibrosis. Therefore, the committee agreed not to recommend them as a routine intervention for the general population of people with cystic fibrosis. They discussed whether to recommend them if there are nutrition concerns. They noted that out of 3 studies on oral nutritional supplements, the population in 2 studies (Hanning 1993 and Kalnins 2005) was small (between 15 and 20 participants) and did not represent the population that dietitians would actually consider offering nutrition interventions to because inclusion criteria were either unclear (Hanning 1993) or used relatively high thresholds for weight (Kalnins 2005) to define the study populations. Only one study (Poustie 2006, 102 participants) showed no effectiveness of oral nutritional supplements in a population defined by inclusion criteria that were similar to the thresholds for additional nutritional support outlined in the CF Trust consensus document on nutritional management of cystic fibrosis. The committee agreed that supplements, if effective, would be preferable, from a patient's perspective, to enteral tube feeding, which is an invasive technique, or to appetite stimulant drugs which may be associated with adverse effects. Therefore, based on their clinical experience and expertise, they agreed that oral nutritional supplements should be considered on a trial basis for people requiring additional nutrition who had not responded to dietary advice before considering more invasive interventions.

The committee noted that the evidence showed enteral tube feeding to be effective in improving nutrition and growth in people with cystic fibrosis. The committee agreed that the capacity and the capabilities of the person and family should always be carefully considered before embarking on this.

The committee looked at appetite stimulants as an alternative to enteral tube feeding. The committee noted that evidence on megestrol acetate and cyproheptadine hydrochloride shows that they can improve nutritional status and growth. However, the committee noted that the evidence was based on studies with small sample size and discussed whether appetite stimulants can have adverse effects such as hyperglycaemia and adrenal insufficiency. There was no evidence available on adverse effects of cyproheptadine hydrochloride and limited evidence available on adverse effects of megestrol acetate, which was limited to either 3 or 6 months follow-up. This evidence showed no clinically significant difference in constipation at 6 months and no difference in fasting blood glucose levels at 3 months (clinical significance could not be calculated) between participants receiving megestrol acetate and those receiving placebo. According to the evidence, some participants had decreased morning cortisol levels after receiving megestrol acetate, however, in one study with 3 months follow-up values in the control group were not reported, while in the other study with 6 months follow-up there was no clinically significant difference with the control group, and values increased after the intervention group stopped receiving megestrol acetate. The committee discussed that although many people with cystic fibrosis considering appetite stimulants might already have diabetes, and in their clinical experience, adrenal insufficiency is not very often observed, they agreed to recommend them only in adults, short-term (for example up to 3 months) and after all other options had been fully explored. Moreover, possible adverse effects should be explained so that an informed decision can be made. The committee discussed whether the appetite stimulants for which the evidence was reviewed (megestrol acetate and cyproheptadine hydrochloride) should be named in the recommendations. However, they agreed not to endorse these specifically because of the limitations of the evidence. The decision about these treatments should be based on the whole clinical picture as well as the patient's preferences and capabilities.

The committee agreed that oral calorie supplements, enteral feeding and appetite stimulants should be closely monitored and discontinued if there are no positive outcomes.

## Recommendations

97. The cystic fibrosis specialist dietitian should offer advice on the benefits of optimal nutrition, and at the annual assessment, review the person's:

- total nutritional intake, including energy intake (calories)
- estimated nutritional needs
- pancreatic enzyme replacement therapy, if appropriate.

98. Encourage people to increase calorie intake by increasing portion size and eating high-energy foods, if there is concern about their nutrition (including weight loss and inadequate weight gain).

99. If increased portion size and high-energy foods are not effective, consider a trial of oral nutritional supplements.

100. If attempts to increase calorie intake are not effective, consider:

- supplementation with enteral tube feeding, or
- for adults, a short-term trial of an appetite stimulant (for example up to 3 months).

## Exocrine pancreatic insufficiency

### Consideration of clinical benefits and harms

The committee agreed that the use of PERT is well-established in clinical practice as it is known that PERT treatment is useful in overcoming enzyme deficiency in people with cystic fibrosis. However, they noted there is uncertainty regarding the optimal doses of enzymes needed.

Based on this, the committee agreed to recommend to offer PERT to people with cystic fibrosis with pancreatic insufficiency and that the dose should be adjusted for each person in order to minimise symptoms of malabsorption.

The committee agreed that evidence regarding the effectiveness of PERT dose and acid suppression in relation to resolution of malabsorption symptoms, improvement in weight and improvement in patient satisfaction or health-related quality of life was very limited and of very low quality or completely lacking. They noted that the normal clinical approach to determining individual need was an empirical one, for instance titrating the PERT dose in terms of units of lipase against the amount of fat being ingested. A standard dose, related to age in children, was usually given and adjustment then made based on the clinical response in terms of trying to achieve a normal bowel habit and the resolution of any malabsorption symptoms. They recommended that, in people with confirmed pancreatic exocrine insufficiency, the dose was titrated against symptoms and regularly reviewed. High enzyme concentration products would aid treatment optimisation where there was a higher dose requirement.

### Recommendations

101. Test for exocrine pancreatic insufficiency in people with cystic fibrosis, using a non-invasive technique such as stool elastase estimation. If the test result is normal, repeat it if symptoms or signs suggesting malabsorption occur.
102. Offer oral pancreatic enzyme replacement therapy to people with exocrine pancreatic insufficiency. Adjust the dose as needed to minimise any symptoms or signs of malabsorption.
103. Consider an acid suppression agent (for example an H<sub>2</sub> receptor antagonist or a proton pump inhibitor) for people who have persistent symptoms or signs of malabsorption despite optimal pancreatic enzyme replacement therapy.

#### Referenzen aus Leitlinien

Hanning, R. M., Blimkie, C. J., Bar-Or, O., Lands, L. C., Moss, L. A., Wilson, W. M., Relationships among nutritional status and skeletal and respiratory muscle function in cystic fibrosis: does early dietary supplementation make a difference?, *American Journal of Clinical Nutrition*, 57, 580-7, 1993

Kalnins, D., Corey, M., Ellis, L., Pencharz, P. B., Tullis, E., Durie, P. R., Failure of conventional strategies to improve nutritional status in malnourished adolescents and adults with cystic fibrosis, *Journal of Pediatrics*, 147, 399-401, 2005

Poustie, V. J., Russell, J. E., Watling, R. M., Ashby, D., Smyth, R. L., Calico Trial Collaborative Group, Oral protein energy supplements for children with cystic fibrosis: CALICO multicentre randomised controlled trial, *BMJ*, 332, 632-6, 2006

---

### **Lahiri T et al., 2016 [16].**

#### *Cystic Fibrosis Foundation*

Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis

#### **Fragestellung**

To develop comprehensive evidence-based and consensus recommendations for the care of preschool children, ages 2 to 5 years, with CF. This document includes recommendations in the following areas: routine surveillance for pulmonary disease, therapeutics, and nutritional and gastrointestinal care.

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- multidisziplinäres Leitliniengremium: 16 CF pediatric experts and parents
- Interessenkonflikte sind dargelegt, Umgang damit unklar
- Entwicklung von PICO-Fragen, Suche in Medline und Handsuche
- Entwicklung von Empfehlungen auf Basis der Evidenz, bei fehlender Evidenz Nutzung von Evidenz von älteren Kindern und klinischer erfahrung
- Konsensusprozess anhand eines Online Surveys, 80% Zustimmung waren für die Annahme der Empfehlung notwendig, mindestens 87,5 % wurden bei allen Empfehlungen erreicht

### Recherche/Suchzeitraum:

- Suche in Medline in 2014 (keine exakte Angabe)

### LoE

- nicht bewertet

### GoR

| Grade                 | Definition   | Suggestions for Practice  |
|-----------------------|--|---|
| <b>A</b>              | The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is substantial.  | Offer or provide this service.  |
| <b>B</b>              | The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is moderate or there is moderate certainty that the net benefit is moderate to substantial.  | Offer or provide this service.  |
| <b>C</b>              | The USPSTF recommends selectively offering or providing this service to individual patients based on professional judgment and patient preferences. There is at least moderate certainty that the net benefit is small.                      | Offer or provide this service for selected patients depending on individual circumstances.  |
| <b>D</b>              | The USPSTF recommends against the service. There is moderate or high certainty that the service has no net benefit or that the harms outweigh the benefits.  | Discourage the use of this service.   |
| <b>I</b><br>Statement | The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of the service. Evidence is lacking, of poor quality, or conflicting, and the balance of benefits and harms cannot be determined. | Read the clinical considerations section of USPSTF Recommendation Statement. If the service is offered, patients should understand the uncertainty about the balance of benefits and harms. |

### Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

## Empfehlungen

| Topic                                 | Recommendation Statement   | Grade or Consensus                         | Previous Guideline(s)   |
|---------------------------------------|--|--|---|
| Therapeutics: Exacerbations           | 16. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundation recommends the use of oral, inhaled, and/or intravenous antibiotics to treat pulmonary exacerbations.  | Consensus Recommendation                   |   |
| Therapeutics: Airway Clearance        | 17. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundation recommends the use of daily airway clearance to improve lung function and reduce exacerbations.  | Consensus Recommendation                   | Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis (2009) Consensus Recommendation Certainty: Low Benefit: Moderate<br>Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Airway Clearance Therapies (2009) Grade B, Certainty Fair, Benefit: Moderate  |
| Therapeutics: Airway Clearance        | 18. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundation recommends increasing frequency and/or duration of airway clearance treatments for children diagnosed with pulmonary exacerbations.  | Consensus Recommendation                   | Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Airway Clearance Therapies (2009) Grade B   |
| Therapeutics: Bronchodilators         | 19. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundation concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against the chronic use of inhaled bronchodilators to improve lung function and quality of life or reduce exacerbations.                                       | Grade I; Certainty: Low                    | Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health (2013), Grade: I, Certainty: Low   |
| Therapeutics: Hypertonic saline       | 20. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundations recommends that hypertonic saline be selectively offered to patients based on individual circumstances.   | Grade C; Certainty: Moderate; Benefit: Low | Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health (2013) Grade: B, Certainty: Moderate, Benefit: Moderate  |
| Therapeutics: Dornase alfa            | 21. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundation recommends that dornase alfa be selectively offered to patients based on individual circumstances.   | Grade C; Certainty: Moderate; Benefit: Low | Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health (2013) Moderate to severe disease: Grade: A, Certainty: High, Benefit: Substantial. Mild disease: Grade: B. Certainty: High, Benefit: Moderate<br>Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis (2009) In symptomatic infants: Consensus Recommendation, Certainty: Low, Benefit: Moderate |
| Therapeutics: Inhaled Corticosteroids | 22. For children with CF, ages 2 through 5 y, and without asthma or recurrent wheezing, the CF Foundation recommends against the routine use of inhaled corticosteroids to reduce exacerbations, airway inflammation, or improve lung function or quality of life.                             | Grade: D; Certainty: High; Benefit: Low    | Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health (2013) Grade: D, Certainty: High, Benefit: Zero. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis (2009) Consensus Recommendation, Certainty: Low, Benefit: Zero/Negative   |
| Therapeutics: Corticosteroids         | 23. For children with CF, ages 2 through 5 y, and without allergic bronchopulmonary aspergillosis, the CF Foundation recommends against the chronic use of systemic corticosteroids to reduce exacerbations, or improve lung function, or quality of life.                                     | Grade: D; Certainty: High; Benefit: Low    | Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health (2013) Grade: D, Certainty: High, Benefit: Negative  |
| Therapeutics: Ibuprofen               | 24. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundation concludes that there is insufficient evidence to recommend for or against chronic high-dose ibuprofen use to slow rate of decline of FEV <sub>1</sub> , reduce exacerbations and hospitalizations, or improve quality of life. | Grade: I; Certainty: Low                   | Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health (2013), Grade B, Certainty: Moderate, Benefit: Moderate  |
| Therapeutics: Leukotriene Modifiers   | 25. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundation concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against the routine chronic use of leukotriene modifiers to improve lung function or quality of life or reduce exacerbations.                                  | Grade: I; Certainty: Low                   | Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health (2013), Grade: I, Certainty: Low   |



|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
| Therapeutics: Azithromycin                                  | 26. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundation concludes that there is insufficient evidence to recommend for or against the chronic use of azithromycin.   | Grade: I; Certainty: Low                         | Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health (2013), Grade: C, Certainty: Moderate, Benefit: Small  |
| Therapeutics: Ivacaftor                                     | 31. For children with CF, ages 2 through 5 y, the Preschool Guidelines Committee recommends the routine use of ivacaftor in those with specific gating mutations* and a consideration for those with a confirmed diagnosis of CF and a R117H mutation.<br><br>*The mutations are G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, and S549R.  | Consensus Recommendation                         | Chronic Medications (2013) Grade: A, Certainty: Substantial, Benefit: High  |
| Nutrition, Behavior, and Gastrointestinal: Nutritional Risk | 38. For children with CF, ages 2 through 5 y, and at nutritional risk, the CF Foundation recommends the use of oral nutrition supplements, in addition to usual dietary intake, to improve rate of weight gain.  | Grade: B; Certainty: Moderate; Benefit: Moderate | Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review (2008) Grade: B                 |
| Nutrition, Behavior, and Gastrointestinal: Nutritional Risk | 40. For children with CF, ages 2 through 5 y, at nutritional risk who do not respond to standard nutritional intervention and who have not responded to the evaluation and management plan of the multidisciplinary team, the CF Foundation recommends the use of enteral nutritional supplements via a feeding tube to improve the rate of weight gain. The concept of enteral feedings should be introduced early as a component of CF care. | Grade: B; Certainty: Moderate; Benefit: Moderate |   |
| Nutrition, Behavior, and Gastrointestinal: Vitamins         | 41. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundation recommends standard, age-appropriate non-fat-soluble vitamins and the recommended levels of vitamins A, D, E, and K by using a fat-soluble vitamin supplement formulated for children with CF and if indicated based on levels, additional supplementation of vitamins A, D, E, and K.   | Consensus Recommendation                         | Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis (2009) Consensus Recommendation Certainty: Low Benefit: Moderate  |
| Nutrition, Behavior, and Gastrointestinal: PERT             | 45. For children with CF and PI, ages 2 through 5 y, the CF Foundation recommends that PERT be adjusted up to a dose of no greater than 2500 lipase units per kg per meal with a maximum daily dose of 10 000 lipase units/kg.   | Consensus Recommendation                         | Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review (2008) Consensus Recommendation |

### Bronchodilators

No studies were found that address bronchodilator efficacy in the absence of asthma or bronchial hyperresponsiveness in CF; therefore, the evidence is insufficient to recommend for or against the chronic use of inhaled bronchodilators in preschoolers. However, viral-triggered wheezing or asthma in preschoolers may respond to bronchodilator therapy. (Recommendation 19).

### Hypertonic Saline

Several studies have demonstrated safety and tolerability of 7% hypertonic saline (HS) in infants and young children.<sup>69-71</sup> Unlike a study in older individuals with CF,<sup>72</sup> a randomized controlled trial of 344 children <5 years failed to show a reduction in the primary endpoint of pulmonary exacerbation rate.<sup>73</sup> However, in 2 small studies that were part of this larger trial, infant lung function and the LCI did demonstrate improvement in subjects receiving 7% HS.<sup>73, 74</sup> Given these findings, the CF Foundation recommends that HS be offered to patients based on individual circumstances, either for chronic use or during acute pulmonary exacerbation. Further studies may alter this recommendation. (Recommendation 20.)

### Dornase Alfa

Routine use of dornase alfa is associated with reduced pulmonary exacerbations, improved lung

function, and decreased rate of lung function decline among older children and adults with CF.<sup>75–81</sup> Dornase alfa has been shown to have positive effects on CT changes and LCI<sup>82–84</sup> and improved health-related quality-of-life scores in children >6 years.<sup>85</sup> Safety and tolerability of dornase alfa has been demonstrated in children ages 3 months to 5 years.<sup>86, 87</sup> Potential benefits include its effect on mucous plugging, air trapping, and lung health in CF that may result in delayed pulmonary disease progression. Based on moderate evidence that dornase alfa is safe and effective, and the potential benefit is at least small, the CF Foundation recommends that dornase alfa be offered to patients based on individual circumstances, either for chronic use or during acute pulmonary exacerbation. Further studies may alter this recommendation. (Recommendation 21)

### Systemic and Inhaled Corticosteroids

With the exception of treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis, systemic corticosteroids are not recommended for routine use in children with CF, as potential harm outweighs any benefit. Inhaled corticosteroids are not recommended for management of CF lung disease, as no clear benefit has been identified.<sup>2</sup> (Recommendation 22–23)

### Ibuprofen

High-dose ibuprofen is recommended for chronic use in individuals with CF older than 6 years with mild lung disease.<sup>2</sup> We found no prospective trials that support its use in children younger than 6 years and conclude there is insufficient evidence to recommend for or against its use in preschoolers with CF. (Recommendation 24).

### Azithromycin

Routine use of azithromycin is recommended for individuals with CF >6 years with persistent *P. aeruginosa* infection.<sup>2</sup> Azithromycin is safe, reduces lower airway inflammation and exacerbations, and improves lung function and weight gain in older children with mild CF lung disease.<sup>88, 89</sup> There are conflicting data regarding the potential for higher nontuberculous mycobacterial infection rates in individuals with CF on chronic azithromycin.<sup>60,90–92</sup> There is insufficient evidence to recommend for or against the chronic use of azithromycin in preschoolers with CF. (Recommendation 26)

#### Referenzen aus Leitlinien

2. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al; Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fi brosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):680–689
69. Subbarao P, Balkovec S, Solomon M, Ratjen F. Pilot study of safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in infants with cystic fi brosis. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(5):471–476
70. Dellon EP, Donaldson SH, Johnson R, Davis SD. Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fi brosis. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(11):1100–1106
71. Rosenfeld M, Davis S, Brumback L, et al. Inhaled hypertonic saline in infants and toddlers with cystic fi brosis: short-term tolerability, adherence, and safety. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(7):666–671
72. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al; National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fi brosis. *N Engl J Med.* 2006;354(3):229–240
73. Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, et al; ISIS Study Group. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fi brosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307(21):2269–2277
74. Subbarao P, Stanojevic S, Brown M, et al. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fi brosis. A pilot study using inhaled hypertonic saline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(4):456–460
75. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, et al; Pulmozyme Early Intervention Trial Study Group. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fi brosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr.* 2001;139(6):813–820
76. McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC, Amin RS, Seid M. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fi brosis are associated with better nutrition, fewer chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections, and dornase alfa use. *J Pediatr.* 2008;153(6):752–757
77. Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD001127
78. Furuya ME, Lezana-Fernández JL, Vargas MH, Hernández-Sierra JF, Ramírez-Figueroa JL. Efficacy of human recombinant DNase in pediatric patients with cystic fi brosis. *Arch Med Res.* 2001;32(1):30–34

79. Shah PL, Conway S, Scott SF, et al. A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4-year period. *Respiration*. 2001;68(2):160–164
80. Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, et al; Investigators of the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(5):427–432
81. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, et al; Scientific Advisory Group and Investigators and Coordinators of Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Clinical use of dornase alpha is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(6):545–553
82. Amin R, Subbarao P, Lou W, et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2011;37(4):806–812
83. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. *Chest*. 2005;128(4):2327–2335
84. Nasr SZ, Kuhns LR, Brown RW, Hurwitz ME, Sanders GM, Strouse PJ. Use of computerized tomography and chest x-rays in evaluating efficacy of aerosolized recombinant human DNase in cystic fibrosis patients younger than age 5 years: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(5):377–382
85. Rozov T, de Oliveira VZ, Santana MA, et al; Pulmozyme Study Group. Dornase alfa improves the health-related quality of life among Brazilian patients with cystic fibrosis—a one-year prospective study. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(9):874–882
86. Wagener JS, Rock MJ, McCubbin MM, Hamilton SD, Johnson CA, Ahrens RC; Pulmozyme Pediatric Bronchoscopy Study Group. Aerosol delivery and safety of recombinant human deoxyribonuclease in young children with cystic fibrosis: a bronchoscopic study. *J Pediatr*. 1998;133(4):486–491
87. McKenzie SG, Chowdhury S, Strandvik B, Hodson ME; Investigators of the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(10):928–937
88. Ratjen F, Saiman L, Mayer-Hamblett N, et al. Effect of azithromycin on systemic markers of inflammation in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*. 2012;142(5):1259–1266
89. Saiman L, Mayer-Hamblett N, Anstead M, et al; AZ004 Macrolide Study Team. Open-label, follow-on study of azithromycin in pediatric patients with CF uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(7):641–648
90. Renna M, Schaffner C, Brown K, et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. *J Clin Invest*. 2011;121(9):3554–3563
91. Levy I, Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, et al. Multicenter cross-sectional study of nontuberculous mycobacterial infections among cystic fibrosis patients, Israel. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(3):378–384
92. Binder AM, Adjemian J, Olivier KN, Prevots DR. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections and associated chronic macrolide use among persons with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(7):807–812

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, Dezember 2018) am 06.12.2018**

| # | Suchfrage  |
|---|--|
| 1 | [mh "Cystic Fibrosis"]   |
| 2 | ("cystic fibrosis" OR mucoviscidosis):ti,ab,kw   |
| 3 | #1 OR #2   |
| 4 | #3 with Cochrane Library publication date from Dec 2013 to Dec 2018, in Cochrane Reviews |

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 06.12.2018

| # | Suchfrage   |
|---|---|
| 1 | Cystic Fibrosis[mh]   |
| 2 | "cystic fibrosis"[Title/Abstract]   |
| 3 | "mucoviscidosis"[Title/Abstract]  |
| 4 | #1 OR #2 OR #3  |
| 5 | (#4) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND (evidence[tiab] AND based[tiab]))) |
| 6 | (#5) AND ("2013/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])  |
| 7 | (#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]   |

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 06.12.2018

| #  | Suchfrage   |
|----|---|
| #1 | Cystic Fibrosis[mh]   |
| #2 | "cystic fibrosis"[Title/Abstract]   |
| #3 | "mucoviscidosis"[Title/Abstract]  |
| #4 | #1 OR #2 OR #3  |
| #5 | (#4) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[ti] OR recommendation*[ti] NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp]))) |
| #6 | (#5) AND ("2013/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])  |

## Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie: zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 13.12.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-507/AM-RL-I-OTC-2018-11-09.pdf>.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 13.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung\\_2017-11-04.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2017-11-04.pdf).
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage I - OTC-Übersicht: Nummer 4 (Azidosetherapeutika) und Nummer 36 (Pankreasenzyme) vom 21. Juni 2012 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 13.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1507/2012-06-21\\_AM-RL-OTC\\_Nr-4-und-36\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1507/2012-06-21_AM-RL-OTC_Nr-4-und-36_BAnz.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III Nummer 25 – Enzympräparate in fixen Kombinationen vom 18. Dezember 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 13.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2134/2014-12-18\\_AM-RL-III\\_Nr25-Enzympraeparate\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2134/2014-12-18_AM-RL-III_Nr25-Enzympraeparate_BAnz.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Heilmittel-Richtlinie (HeilM-RL): Aufnahme der ambulanten Ernährungsberatung bei seltenen angeborenen Stoffwechselerkrankungen und Mukoviszidose vom 16. März 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 13.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2907/2017-03-16\\_HeilM-RL\\_Ernaehrungsberatung-Stoffwechselerkrank-Mukoviszidose\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2907/2017-03-16_HeilM-RL_Ernaehrungsberatung-Stoffwechselerkrank-Mukoviszidose_BAnz.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Heilmittel-Richtlinie (HeilM-RL): Ernährungstherapie und weitere Änderungen vom 21. September 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 13.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3072/2017-09-21\\_HeilM-RL\\_Ernaehrungstherapie\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3072/2017-09-21_HeilM-RL_Ernaehrungstherapie_BAnz.pdf).
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V: Änderung der Anlage 2; Ergänzung Buchstabe b (Mukoviszidose) vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 13.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2825/2016-12-15\\_ASV-RL\\_Ergaenzung-Mukoviszidose\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2825/2016-12-15_ASV-RL_Ergaenzung-Mukoviszidose_BAnz.pdf).

8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL): in der Fassung vom 19. Mai 2011; veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 96 (S. 2247) vom 30. Juni 2011; in Kraft getreten am 1. Juli 2011; zuletzt geändert am 21. September 2017; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 23.11.2017 B1 in Kraft getreten am 1. Januar 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 12.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1484/HeilM-RL\\_2017-09-21\\_iK-2018-01-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1484/HeilM-RL_2017-09-21_iK-2018-01-01.pdf).
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL): in der Fassung vom 19. Mai 2011; veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 96 (S. 2247) vom 30. Juni 2011; in Kraft getreten am 1. Juli 2011; zuletzt geändert am 21. September 2017; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 23.11.2017 B1 in Kraft getreten am 1. Januar 2018; zweiter Teil Zuordnung der Heilmittel zu Indikationen [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 12.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3064/HeilM-RL\\_2017-09-21\\_iK-2018-01-01\\_Heilmittelkatalog.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3064/HeilM-RL_2017-09-21_iK-2018-01-01_Heilmittelkatalog.pdf).
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V in der Fassung vom 21. März 2013; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 19.07.2013 B1); in Kraft getreten am 20. Juli 2013; zuletzt geändert am 17. Mai 2018; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 15.08.2018 B1); in Kraft getreten am 16. August 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 13.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1642/ASV-RL\\_2018-05-17\\_iK-2018-08-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1642/ASV-RL_2018-05-17_iK-2018-08-16.pdf).
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. August 2018 - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren) [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 12.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-344/2018-08-02\\_Geltende-Fassung\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_D-339.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-344/2018-08-02_Geltende-Fassung_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339.pdf).
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. Juni 2016 - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 2 bis einschließlich 5 Jahre, ab 18 Jahren mit der R117H-Mutation im CFTR-Gen) [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 12.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-206/2016-06-02\\_Geltende-Fassung\\_Ivacaftor\\_nAWG\\_D-200.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-206/2016-06-02_Geltende-Fassung_Ivacaftor_nAWG_D-200.pdf).
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. Juni 2016 - Lumacaftor/Ivacaftor [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 12.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-207/2016-06-02\\_Geltende-Fassung\\_Lumacaftor\\_Ivacaftor\\_D-204.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-207/2016-06-02_Geltende-Fassung_Lumacaftor_Ivacaftor_D-204.pdf).

14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 07. Februar 2013 - Ivacaftor [online]. Berlin (GER): GBA; 2013. [Zugriff: 12.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-36/2013-02-07\\_Geltende-Fassung\\_Ivacaftor\\_D-034.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-36/2013-02-07_Geltende-Fassung_Ivacaftor_D-034.pdf).
15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Februar 2015 - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Erweiterung auf mehrere Gating Mutationen) [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 12.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-134/2015-02-19\\_Geltende-Fassung\\_Ivacaftor\\_nAWG\\_D-133.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-134/2015-02-19_Geltende-Fassung_Ivacaftor_nAWG_D-133.pdf).
16. **Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME, et al.** Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 2016;137(4):e20151784.
17. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Cystic Fibrosis: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 12.12.2018]. (NICE guideline; Band NG78). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/evidence/full-guideline-pdf-4610685853>.
18. **Nevitt S, Thornton J, Murray C, Dwyer T.** Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(2):Cd008649. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008649.pub3>.
19. **Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, et al.** Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15(3):271-280.
20. **Smith S, Rowbotham N, Regan K.** Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(3):Cd001021. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001021.pub3>.
21. **Somaraju U, Solis-Moya A.** Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(11):Cd008227. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008227.pub3>.
22. **Southern K, Patel S, Sinha I, Nevitt S.** Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(8):Cd010966. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub2>.
23. **Wark P, McDonald V.** Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(9):Cd001506. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001506.pub4>.
24. **Yang C, Montgomery M.** Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(9):Cd001127. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub4>.