



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Ivacaftor

Vom 20. Februar 2020

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13
5.	Beschluss.....	15
6.	Anhang.....	22
6.1	Veröffentlichung im Bundeanzeiger	22
B.	Bewertungsverfahren.....	26
1.	Bewertungsgrundlagen.....	26
2.	Bewertungsentscheidung	26
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	26
2.2	Nutzenbewertung	26
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	26
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	26
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26
2.2.4	Therapiekosten.....	26
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	27
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	28
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	33
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	34
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	34
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	35
5.1	Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited	35

5.2	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.	95
5.3	Stellungnahme der BIO Deutschland e. V.	104
5.4	Stellungnahme Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose	114
5.5	Stellungnahme Professor Tümmler	135
5.6	Stellungnahme Prof. Kopp/ Dr. Hammermann.....	144
5.7	Stellungnahme des vfa.....	164
D.	Anlagen	168
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	168
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	206

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

Der Wirkstoff Ivacaftor (Kalydeco®) wurde am 15. August 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 30. November 2018 hat Kalydeco® 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.

Gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 wurde der maßgebliche Zeitpunkt für Ivacaftor (Kalydeco®) mit dem Anwendungsgebiet „zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) zwischen 12 bis < 24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, 51251N, S1255P, 5549N oder S549R“ verschoben.

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

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 22. März 2019 über die Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze unterrichtet und zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerO am 28. August 2019 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ivacaftor 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 VerO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ivacaftor nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ivacaftor (Kalydeco®) gemäß Fachinformation (April 2019)

Ivacaftor wird angewendet zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und 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

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet vom 30. November 2019, d.h. auf Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 12 bis <24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 12 bis < 24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

- 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.

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: Aztreonam² (Cayston®), Carbocistein³, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa² (Pulmozyme®), Levofloxacin⁴, Meronem, Mannitol⁴ (Bronchitol®), Pankreatin, Tobramycin².
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung der CF grundsätzlich ernährungsbezogene Maßnahmen, die Unterstützung der Atemfunktion und Physiotherapie (i.S. der Heilmittel-RL) in Frage.
- Zu 3. Für die im Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 12 bis < 24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen

² ab 6 Jahren zugelassen

³ ab 13 Jahren zugelassen

⁴ nur für Erwachsene zugelassen

(Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R liegen keine Beschlüsse vor.

- 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 zystischer Fibrose im Alter von 12 bis < 24 Monaten gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Es stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur symptomatischen Therapie zur Verfügung. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Ceftazidim, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion, 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).

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 Ivacaftor wie folgt bewertet:

Für Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 12 bis < 24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Ivacaftor bei Kindern im Alter von 12 bis < 24 Monate mit zystischer Fibrose, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, legt der pharmazeutische Unternehmer eine einarmige Zulassungsstudie (VX15-770-124, nachfolgend 124) vor. Aufgrund fehlender vergleichender Daten überträgt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Ivacaftor-Behandlung bei Kindern mit einer G551D-Mutation im Alter von 6 bis 11 Jahren (Studie VX08-770-103, nachfolgend 103) sowie bei Patienten ≥ 12 Jahre (VX08-770-102, nachfolgend 102) auf die Zielpopulation der 12 bis < 24 Monate alten Kinder. Des Weiteren zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse zur Ivacaftor-Behandlung bei Vorliegen einer nicht-G551D Gating-Mutationen die Studie VX12-770-111 (nachfolgend 111, ab 6 Jahren) heran.

Bei der Studie 124 handelt es sich um eine einarmige, offene Studie der Phase III. Alle Patienten erhielten Ivacaftor. Die Studie 124 unterteilt sich in zwei Phasen. In Teil A der Studie erhielten die Patienten Ivacaftor über einen Zeitraum von 4 Tagen. In Teil B der Studie betrug die Behandlungsdauer mit Ivacaftor 24 Wochen. Es wurden Patienten im Alter von 0 bis < 24 Monaten mit bestätigter Diagnose für zystische Fibrose (Schweißchloridwert ≥ 60 mmol/L oder 2 Mutationen im CFTR-Gen) und einer der folgenden CFTR Gating-Mutationen auf mindestens 1 Allel eingeschlossen: G551D, G551S, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Je nach Alter wurden die Kinder in Teil A in eine von vier Kohorten, in Teil B in eine von drei Kohorten (genannt Kohorte 5 - 7) eingeteilt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird aufgrund der Studiendauer nur Teil B der Studie 124 berücksichtigt. Des Weiteren wurden nur Ergebnisse aus Kohorte 5, in die 19 Kinder im Alter von 12 bis < 24 Monate eingeschlossen wurden, herangezogen. Die eingeschlossenen Patienten mussten

zum Zeitpunkt des Screenings ein Körpergewicht von mindestens 7 kg aufweisen. Aus den vorgelegten Daten im Dossier geht hervor, dass die Patienten zum Studieneinschluss und im Studienverlauf eine umfassende symptomatische Begleittherapie erhielten. Die zu Studienbeginn eingeschlossenen Patienten wiesen ausschließlich die Mutationen G551D (n=16), S549R (n=2) und G178R (n=1) auf.

Als primärer Endpunkt der Studie 124 Teil B wurden Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit wie unerwünschte Ereignisse erhoben. Darüber hinaus wurden Schweißchlorid-Messungen durchgeführt und pulmonale Exazerbationen sowie Gewicht und Größe erfasst.

In der Studie 124 der 12 bis < 24 Monate alten Kinder traten unter der Behandlung mit Ivacaftor keine Todesfälle auf.

Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. In der Studie 124 wurde zwei verschiedene Definitionen für pulmonale Exazerbationen genutzt. Auch unter Einbeziehung beider Definitionen zeigt sich eine geringe Häufigkeit der pulmonalen Exazerbationen in dieser Altersgruppe.

In der Studie 124 wurde die Veränderung des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen als Endpunkt erhoben. Das Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße ist für die vorliegende Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

Zum Studienende zeigten sich keine Veränderungen des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße zu Baseline. Es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit das zunehmende Alter und die Entwicklung der Patienten das Ergebnis beeinflusst.

Die Messung von Chloridwerten im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet. In Studie 124 zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Schweißchlorid-Werte nach 24 Wochen.

Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 124 nicht untersucht.

Unerwünschte Ereignisse traten bei 18 Patienten (94,7 %) auf, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erlitten 2 Patienten (10,5 %). Kein Patient brach die Behandlung mit Ivacaftor aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

Obgleich die Studie 124 aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, liefert sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens.

Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) vom Jahr 2018⁵ ist zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie 124 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von bereits zugelassenen Patientenpopulationen (6–18 Jahre) auf die 12 bis < 24 Monate alten Kindern mit den Gating-Mutationen G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R herangezogen wurde.

⁵ Assessment Report; EMA/CHMP/799967/2018 vom 18. Oktober 2018

Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die Kinder von 12 – < 24 Monaten mit diversen Gating-Mutationen sind auch für den G-BA ausschlaggebend für einen Evidenztransfer.

Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbte Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die Patientenpopulation der 12 bis < 24 Monate alten Kinder und den älteren Patienten identisch. Durch eine Behandlung mit Ivacaftor wird die Funktionalität der Chlorid-Kanäle moduliert unabhängig vom Alter des Patienten.

Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose noch relativ wenige Symptome aufweisen.

Die geringere Symptomlast und Verbesserung der Symptome im Ivacaftor-Arm zeigt sich auch bei den Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahre im Vergleich zu den Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahre (Studien 103 und 102) und stützen diesen Sachverhalt. (für weitere Ausführungen wird auf das Verfahren zu Patienten mit einer G551D-Mutation ab 6 Jahren verwiesen).

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Kinder von 12 bis < 24 Monate als auch für Kinder ab 6 Jahren sowie für Patienten ab 12 Jahren ist bei Vorliegen einer Gating Mutation im CFTR Gen 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.

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 Kinder von 12 bis < 24 Monaten, die gegenüber den Ergebnissen der Studie der 6 bis 11-jährigen Kinder mit G551D Mutation (Studie 103) sowie der Studie der Patienten ≥ 12 Jahre mit G551D Mutation (Studie 102, G551D) weitestgehend gleichgerichtete Wirksamkeit aufweist und angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapien für die drei Populationen, wird von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens des Endpunktes „BMI z-Score“ von der Population der 12 – 18- sowie der 6 – 11-jährigen Patienten mit einer G551D Mutation auf die Population der 12 bis < 24 Monate alten Kinder mit derselben Mutation ausgegangen.

Die G551D-Mutation stellt die häufigste Gating-Mutation im CFTR-Gen dar. Das Vorliegen dieser Mutation war Einschlusskriterium für die bereits genannten Studien 102 (12–18 Jahre) und 103 (6–11 Jahre), in denen ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden konnte. Die Effekte einer Ivacaftor-Behandlung bei Patienten ab 6 Jahren mit diversen nicht-G551D Gating-Mutationen⁶ wurde in einer 8-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten Cross-over Studie (111) untersucht. Gegenüber BSC zeigten sich Vorteile im FEV1% sowie in den Domänen Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung des Fragebogens CFQ-R bei Patienten ab 14 Jahren. In der Studie 111 konnte auch für den BMI z-Score ein Vorteil von Ivacaftor gegenüber BSC gezeigt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

Da die 8-wöchige Studiendauer zur Beurteilung der Nachhaltigkeit patientenrelevanter Endpunkte zu kurz ist, werden die Feststellungen der Zulassungsbehörde EMA⁷ berücksichtigt, in denen von einer hinreichenden Übereinstimmung der Daten zwischen Woche 8 in Studie 111 und Woche 24 in den Studien 102 und 103 ausgegangen wird.

Im Hinblick auf die festgestellten positiven Effekte bei Patienten mit einer G551D-Mutation (Studie 102 und 103) und unter der Annahme, dass in beiden Populationen (Patienten mit diversen nicht-G551D Mutationen und Patienten mit einer G551D-Mutation) vergleichbare

⁶ G178R, S549N, S549R, G551S, G970R (nicht zugelassen), G1244E, S1251N, S1255P, G1349D.

⁷ Assessment Report; EMEA/H/C/002494/II/0009 vom 26. Juni 2014

Wirkungen durch eine Ivacaftor-Behandlung erzielt werden, wird der festgestellte Zusatznutzen von Ivacaftor bei der Behandlung von Patienten mit einer G551D-Mutation ab 12 Jahren bei der Bewertung der Patienten mit diversen nicht-G551D-Gating-Mutationen zusätzlich berücksichtigt. Es kann dadurch ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber BSC bei Patienten ab 6 Jahren mit diversen nicht G551D-Gating-Mutationen abgeleitet werden (für weitere Ausführungen wird auf das Nutzenbewertungsverfahren zu dieser Patientenpopulation verwiesen).

Die Übertragbarkeit dieses Zusatznutzen ist auf Basis der vorher dargelegten Argumentation auf jüngere Patienten - in der vorliegenden Nutzenbewertung die 12 bis < 24 Monate alten Kinder - mit zystischer Fibrose und gleichen Gating-Mutationen sachgerecht.

Fazit:

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen von 6 bis 11 Jahren bzw. 12 bis 18 Jahren auf Kinder von 12 bis < 24 Monate mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe angenommen wird. Der Zusatznutzen ist aber nicht quantifizierbar, da die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Ivacaftor. Kalydeco® wurde als Orphan Drug zugelassen, hat jedoch die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.

Ivacaftor wird angewendet zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und 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. Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 12 bis < 24 Monaten mit den genannten Gating-Mutationen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer eine einarmige, offene Phase III-Studie (VX15-770-124) vor. Obgleich die Studie aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, liefern sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens.

Aufgrund fehlender vergleichender Daten wurden die Ergebnisse zur Ivacaftor-Behandlung von Studien mit älteren Patienten herangezogen (Studie VX12-770-111: ab 6 Jahren mit nicht-G551D Gating-Mutationen; Studie VX08-770-103: 6–11 Jahre mit G551D-Mutation, VX08-770-102: ≥ 12 Jahre mit G551D-Mutation). Anhand dieser Studien wurde für die entsprechenden Patientengruppen ein Zusatznutzen gegenüber BSC abgeleitet.

Insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen von 6 bis 11 Jahren bzw. 12 bis 18 Jahren auf Kinder im Alter von 12 bis < 24 Monate mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E,

G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, in dieser Altersgruppe angenommen wird. Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (15. August 2019) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose 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. 8.000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen⁸.

Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6.106 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat (8.042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer errechnete Anzahl von 3 Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt insbesondere daher in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Eigene Berechnungen des IQWiGs unter Verwendung der folgenden vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Anteilswerte für die Mutationen ergeben 5 Patienten in der GKV-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 Kalydeco® (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Februar 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit 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: 1. Februar 2020).

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

⁸ <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

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.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht von 11,6 kg für Kinder im Alter von ein bis unter zwei Jahren).⁹

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

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erhalten Best-Supportive-Care. Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet.

Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

⁹ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage /Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor	50 mg	100 mg	2 x 50 mg	365	730 x 50 mg
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor 50 mg	56 GRA	16.432,12 €	1,77 €	937,86 €	15.492,49 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: GRA = Granulat im Beutel					

Stand Lauer-Tab: 1. Februar 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juni 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 28. August 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ivacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. Juni 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 Ivacaftor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. November 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Januar 2020 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 11. Februar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	14. Januar 2020 4. Februar 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12 bis < 24 Monate)

Vom 20. Februar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 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 6. Februar 2020 (BAnz AT 24.03.2020 B5), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ivacaftor wie folgt ergänzt:**

Ivacaftor

Beschluss vom: 20. Februar 2020
In Kraft getreten am: 20. Februar 2020
BAnz AT 07.04.2020 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. November 2018):

Ivacaftor wird angewendet zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und 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.

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet vom 30. November 2018, d.h. auf Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 12 bis < 24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

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

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 12 bis < 24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

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 Ivacaftor gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 12 bis < 24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

Studie VX15-770-124: Einarmige Studie (Ivacaftor + BSC) über 24 Wochen

Endpunkt-Kategorie Studie VX15-770-124	Ivacaftor + BSC
Mortalität	
Es traten keine Todesfälle auf.	

Endpunktkategorie Endpunkt Studie VX15-770-124	Ivacaftor + BSC	
	N	Anzahl Ereignisse (n _E / Patientenjahre)
Morbidität		
Pulmonale Exazerbationen Definition 1 ^a	19	13 (1,55)
Pulmonale Exazerbationen Definition 2 ^a	19	8 (0,95)

Endpunkt-kategorie Endpunkt Studie VX15-770-124	Ivacaftor + BSC		
	Baseline		Mittlere Änderung Baseline zu Woche 24 ^b
	N	MW (SD)	MW (SD)
Morbidität			
Body Mass Index (BMI)			
altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung	17 ^c	0,61 (0,90)	0,07 (0,65)
Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt)			
absolute Veränderung [mmol/l] ^{d, e, f}	14 ^g	104,1 (12,8)	-73,5 (17,5)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-69) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie VX15-770-124	Ivacaftor + BSC		
	Baseline		Mittlere Änderung Baseline zu Woche 24 ^b
	N	MW (SD)	MW (SD)
Morbidity			
Body Mass Index (BMI)			
Endpunkt- Kategorie Studie VX15-770-124	Ivacaftor + BSC		
Health-related Quality of Life			
not assessed			

Endpunktkategorie Endpunkt Studie VX15-770-124	Ivacaftor + BSC	
	N	Anzahl Patienten mit Ereignis nach 24 Wochen n (%)
Nebenwirkungen		
UEs (ergänzend dargestellt) ^f	19	18 (94,7)
SUEs ^f	19	2 (10,5)
Abbruch wegen UEs	19	0 (0)
a: Die Definitionen der pulmonalen Exazerbationen sind in der Nutzenbewertung zu Ivacaftor in Tabelle 16 auf S. 44 aufgeführt. b: Bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt. c: Anzahl der Patienten mit Werten zu sowohl Studienbeginn als auch letztem Messzeitpunkt; die Werte zu Studienbeginn oder früherem Messzeitpunkt können auf mehr Patienten basieren. d: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. e: Nicht inkludiert werden Ergebnisse mit einem Schweißvolumen von < 15 µl oder Chloridkonzentrationen im Schweiß > 160 mmol/l. f: Fünf Patienten hatte Baseline-Werte von < 15 µl. Diese Teilnehmer wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Die MW wurden über alle Teilnehmer gerechnet, die zum Erhebungszeitpunkt Messwerte hatten. g: Anzahl an Patienten zu Studienbeginn. f: Ereignisse enthalten, die Symptomatik oder Folge der Erkrankung darstellen oder für die nicht entschieden werden kann, ob sie Symptomatik / Folge der Erkrankung darstellen oder Nebenwirkung. Verwendete Abkürzungen:		

BSC: Best-Supportive-Care; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n_E: Anzahl von Ereignissen; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation
Morbidität	↑	Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation
Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar		

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

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 12 bis < 24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

ca. 5 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 Kalydeco® (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Februar 2020):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 12 bis < 24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor	201.955,67 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundeanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Ivacaftor
(neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12 bis < 24 Monate)**

Vom 20. Februar 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2020 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 6. Februar 2020 (BAnz AT 24.03.2020 B5), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ivacaftor wie folgt ergänzt:

Ivacaftor

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. November 2018):

Ivacaftor wird angewendet zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und 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.

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet vom 30. November 2018, d. h. auf Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 12 bis < 24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 12 bis < 24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

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 (im Sinne der Heilmittel-RL), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 12 bis < 24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

Studie VX15-770-124: Einarmige Studie (Ivacaftor + BSC) über 24 Wochen

Endpunktkategorie Studie VX15-770-124	Ivacaftor + BSC
Mortalität	
Es traten keine Todesfälle auf.	

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-69) sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie Endpunkt Studie VX15-770-124	Ivacaftor + BSC	
	N	Anzahl Ereignisse (n _E /Patientenjahre)
Morbidität		
Pulmonale Exazerbationen Definition 1 ^a	19	13 (1,55)
Pulmonale Exazerbationen Definition 2 ^a	19	8 (0,95)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie VX15-770-124	Ivacaftor + BSC		
	Baseline		Mittlere Änderung Baseline zu Woche 24 ^b
	N	MW (SD)	MW (SD)
Morbidität			
Body Mass Index (BMI)			
altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung	17 ^c	0,61 (0,90)	0,07 (0,65)
Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt)			
absolute Veränderung [mmol/l] ^{d, e, f}	14 ^g	104,1 (12,8)	-73,5 (17,5)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie VX15-770-124	Ivacaftor + BSC
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
nicht erhoben	

Endpunktkategorie Endpunkt Studie VX15-770-124	Ivacaftor + BSC	
	N	Anzahl Patienten mit Ereignis nach 24 Wochen n (%)
Nebenwirkungen		
UEs (ergänzend dargestellt) ^f	19	18 (94,7)
SUEs ^f	19	2 (10,5)
Abbruch wegen UEs	19	0 (0)

- a: Die Definitionen der pulmonalen Exazerbationen sind in der Nutzenbewertung zu Ivacaftor in Tabelle 16 auf S. 44 aufgeführt.
b: Bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt.
c: Anzahl der Patienten mit Werten zu sowohl Studienbeginn als auch letztem Messzeitpunkt; die Werte zu Studienbeginn oder früherem Messzeitpunkt können auf mehr Patienten basieren.
d: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.
e: Nicht inkludiert werden Ergebnisse mit einem Schweißvolumen von < 15 µl oder Chloridkonzentrationen im Schweiß > 160 mmol/l.
f: Fünf Patienten hatten Baseline-Werte von < 15 µl. Diese Teilnehmer wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Die MW wurden über alle Teilnehmer gerechnet, die zum Erhebungszeitpunkt Messwerte hatten.
g: Anzahl an Patienten zu Studienbeginn.
f: Ereignisse enthalten, die Symptomatik oder Folge der Erkrankung darstellen oder für die nicht entschieden werden kann, ob sie Symptomatik/Folge der Erkrankung darstellen oder Nebenwirkung.

Verwendete Abkürzungen:

BSC: Best-Supportive-Care; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n_E: Anzahl von Ereignissen; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	++	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Morbidität	†	Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	†	Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation

Erläuterungen:

†, †: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential
††, ††: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential
↔: kein relevanter Unterschied
Ø: Es liegen keine Daten vor
n. b.: nicht bewertbar

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

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 12 bis < 24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R
ca. 5 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 Kalydeco[®] (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Februar 2020):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 12 bis < 24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor	201 955,67 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Februar 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. August 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Ivacaftor eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Dezember 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12–24 Monate)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.12.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.12.2019
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-481)

Modul 1

(PDF 953.85 kB)

Modul 2

(PDF 381.15 kB)

Modul 3

(PDF 1.20 MB)

Modul 4

(PDF 2.34 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 9.32 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ivacaftor (Kalydeco®)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/486/>

02.12.2019 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12-24 Mo
Ivacaftor wird angewendet zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) von 12 bis <24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Kinder mit zystischer Fibrose von 12 bis <24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R:

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.

Stand der Information: Juni 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 02.12.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 499.36 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.12.2019
 - Mündliche Anhörung: 07.01.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 23.12.2019 **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 155,50 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 **23.12.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ivacaftor - 2019-09-01-D-481*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 07.01.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 23.12.2019 unter 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 Februar 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.08.2012 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/486/>

02.12.2019 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12–24 Mo

Verfahren vom 01.09.2014 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.12.2015 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.12.2018 (Verfahren eingestellt)

Verfahren vom 01.09.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.09.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.09.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.09.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.09.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.09.2019 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.01.2020 um XX:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited	20.12.2019
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	20.12.2019
BIO Deutschland e. V.	20.12.2019
PD Dr. Dittrich, Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose	22.12.2019
Prof. Dr. Dr. Tümmler, Medizinische Hochschule Hannover	22.12.2019
Prof. Kopp, Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie (GPP); Uni Lübeck	23.12.2019
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.12.2019

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited						
Patchev, Hr. Dr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Bönisch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schmeding, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Banik, Hr. Dr. Dr. (WinickerNorimed GmbH)	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Petry, Hr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Wilken, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
BIO Deutschland e. V.						
Kahnert, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Tyler-Weisshaupt, Fr. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	ja
PD Dr. Dittrich, Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose						
Stahl, Fr. PD Dr.	nein	nein	ja	ja	ja	nein
Prof. Dr. Dr. Tümmler, Medizinische Hochschule Hannover						
Tümmler, Hr. Prof. Dr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Prof. Kopp, Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie (GPP); Uni Lübeck						
Hammermann, Fr. Dr.	ja	ja	ja	nein	ja	nein
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Datum	20. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Ivacaftor (Kalydeco®)
Stellungnahme von	Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertungsverfahren 2019-09-01-D-431 sowie 2019-09-01-D-478 bis -D-481 des Wirkstoffes Ivacaftor (in der Monotherapie), für das der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) fünf Nutzenbewertungen initiiert hat. Die allgemeinen Anmerkungen beziehen sich auf alle in diesen Nutzenbewertungen abgebildeten Anwendungsgebiete (AWG A-E); diese umfassen: Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 12 Monaten und mindestens 7 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (mit Granulat bzw. Filmtabletten), sowie zur Behandlung von Erwachsenen ab 18 Jahren mit CF, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt (mit Filmtabletten). In der Stellungnahme zu spezifischen Aspekten wird jeweils darauf hingewiesen, auf welches Anwendungsgebiet sich das Thema bezieht.	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Die Symptomatik der zystischen Fibrose (Cystic Fibrosis, [CF]) ist individuell sehr verschieden und unterscheidet sich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten. CF-Patienten leiden häufig an einer schweren multiplen und progredienten Organdysfunktion, die hauptsächlich in der Lunge und im Gastrointestinaltrakt manifestiert ist, bereits bei Kindern typische CF-Symptome zeigt, über die gesamte Lebensdauer besteht und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Betroffenen stark vermindert [1, 2]. Das Ziel der bis zur Einführung von Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Modulatoren einzig verfügbaren Therapieoptionen für CF-Patienten war (und ist) die Behandlung CF-assoziiierter Symptome. Dazu gehören insbesondere die Kontrolle der Atemwegsinfekte und Entzündungsreaktionen, die Mobilisierung des zähflüssigen Schleims zur Verminderung der Atemwegsobstruktion, die Korrektur von Nährstoffdefiziten sowie die Vermeidung von Gedeihstörungen aufgrund einer exokrinen Pankreasinsuffizienz [3-5]. Trotz der verfügbaren symptomatischen Therapien haben CF-Patienten eine hohe Krankheitslast, und gleichzeitig geht die Behandlung mit einer höheren körperlichen und psychischen Belastung einher [6, 7]. Aufgrund der zur Verfügung stehenden unzureichenden symptomatischen Therapieansätze beträgt das Sterbealter bei CF-Patienten im Median 30,7-34,5 Jahre [8-11]. Mit Ivacaftor wurde 2012 erstmals eine kausale CF-Therapie mit einem CFTR-Modulator zugelassen, deren Anwendungsgebiet seitdem mehrmals erweitert wurde. Seit Dezember 2019 ist Ivacaftor als Monotherapie für Säuglinge ab 6 Monaten, Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit CF, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R,	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, sowie für Erwachsene mit CF, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, zugelassen [12, 13]. In den Zulassungsstudien für Ivacaftor Filmtabletten bei Patienten im Alter ab 6 Jahren mit mindestens einer sogenannten Gating-Mutation (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R) konnten für Ivacaftor signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion (gemessen mittels Spirometrie), des Körpergewichts (bewertet anhand des Body Mass Index, BMI) sowie eine deutliche Verringerung des Schweißchlorids als Hinweis auf eine CFTR-Funktionsverbesserung gezeigt werden. Bei Patienten ab 12 Jahren wurden ferner relevante Verbesserungen der Lebensqualität sowie eine signifikante Reduktion von pulmonalen Exazerbationen gezeigt [14-17]. Für Patienten im Alter von 1 bis 5 Jahren liegt Ivacaftor als gewichtsadaptiert zu dosierendes Granulat vor, dessen Sicherheit in einarmigen Zulassungsstudien untersucht wurde. Die Wirksamkeit von Ivacaftor bei Kindern im Alter zwischen 1 und 5 Jahren wurde ebenfalls über eine Reduktion des Schweißchlorids gezeigt. Die Messung der Chloridkonzentration im Schweiß steht als Diagnoseparameter im Abklärungsprozess bei Verdacht auf CF an erster Stelle [18]. Dieser Parameter ist direkt von der Funktion des CFTR-Kanals abhängig und wird daher auch von der europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) als valider Parameter anerkannt [19]. Bei Kindern mit CF wurden ferner deutliche Verbesserungen der exokrinen Pankreasfunktion gesehen, gemessen anhand des Enzyms fäkale Elastase 1 (FE-1) [20-22]. FE-1 gilt als Marker für Pankreasinsuffizienz, welche allgemein als schwerwiegende und frühe Manifestation der CF gilt [23, 24]. Es liefert wichtige Informationen zur Prognoseeinschätzung und Therapieplanung [23]. Eine abnehmende Sekretion von Verdauungsenzymen durch das Pankreas bis hin zu einer vollständigen	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Pankreasinsuffizienz stellt eine patientenrelevante Manifestation einer verringerten oder fehlenden CFTR-Aktivität dar und betrifft die Mehrheit der Patienten schon in einem frühen Kindesalter. Für Patienten ab dem 18. Lebensjahr mit einer R117H-Mutation konnten ebenfalls signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion sowie Verbesserungen in der Lebensqualität festgestellt werden [14, 25]. Auf Basis dieser Ergebnisse aus den Zulassungsstudien attestierte der G-BA Ivacaftor einen Zusatznutzen und quantifizierte ihn in den einzelnen Patientenpopulationen wie folgt: - Ivacaftor zur Behandlung der CF bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen: <i>beträchtlicher Zusatznutzen</i> - Ivacaftor zur Behandlung der CF bei Kindern (6 bis 11 Jahre) mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen: <i>geringer Zusatznutzen</i> - Ivacaftor zur Behandlung der CF bei Kindern ab 6 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R: <i>geringer Zusatznutzen</i> - Ivacaftor zur Behandlung der CF bei Kindern (2 bis 5 Jahre), die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R: <i>nicht quantifizierbarer Zusatznutzen</i> - Ivacaftor zur Behandlung der CF bei Patienten ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt: <i>geringer Zusatznutzen</i>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es zeigten sich somit unter Ivacaftor, über alle Altersgruppen und zugrundeliegenden Mutationen hinweg, substanzielle und signifikante Behandlungseffekte in patientenrelevanten Endpunkten. Die Einführung von Ivacaftor stellt einen therapeutischen Durchbruch in der Therapie der CF dar. Mit Ivacaftor wurde die erste mutationspezifische und kausal wirkende Therapie zugelassen. Durch Ivacaftor wird die Offenwahrscheinlichkeit der CFTR-Kanalproteine erhöht, was auf molekularer Ebene zu einem Anstieg des Chloridionentransports führt. Somit setzt die Wirkung von Ivacaftor genau an der mutationsbedingten Fehlfunktion des CFTR-Kanals an, die bei diesen Patienten zur Ausbildung des klinischen Bildes einer CF geführt hat. Dies geht mit einer verringerten Morbidität und Mortalität einher, wie die später in dieser Stellungnahme beschriebenen Langzeit- und Registerdaten eindrücklich zeigen [12, 13, 26]. Ivacaftor ist die Grundlage der kausalen Therapieansätze bei der Therapie der CF. Neben der Zulassung des Potentiators Ivacaftor als Monotherapie ist Ivacaftor auch Bestandteil der Kombinationsarzneimittel mit anderen CFTR-Modulatoren, die zusätzlich noch einen CFTR-Korrektor beinhalten (Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor). Die europäische Leitlinie empfiehlt Ivacaftor in der Monotherapie als Teil der Standardtherapie von CF-Patienten mit Gating-Mutationen. Es wird die Möglichkeit gesehen, durch einen frühen Einsatz von CFTR-Modulatoren dazu beizutragen, den Krankheitsprozess zu verändern oder sogar zu stoppen. Dabei wird speziell die verbesserte Lungenfunktion unter Ivacaftor herausgestellt: Die Effektgröße der Lungenfunktionsänderungen übertraf diejenige, die bei jeder bisher verfügbaren symptomatischen Therapie für CF-Patienten beobachtet wurde [27]. Laut Berichtsband des deutschen Mukoviszidose-Registers erhielten im Jahr 2018 73,8% der Kinder und Jugendlichen mit CF bei	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einer Gating-Mutation Ivacaftor. Bei Erwachsenen betrug der Anteil 69,7% [11]. Für die Erstbewertungen von Ivacaftor zwischen 2012 - 2015 (AWG A-D) beruhte die Evidenz, die jeweils zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurde, ausschließlich auf pivotalen Studien. Da seit der Einführung von Ivacaftor entsprechende Daten aus dem klinischen Alltag gesammelt wurden, konnte inzwischen gezeigt werden, dass Ivacaftor auch in der Praxis ein positives Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil aufweist, sowohl in Bezug auf die sekundären Manifestationen der CF, als auch hinsichtlich Mortalität und Organtransplantationen. Es stehen Daten aus Langzeitstudien sowie aus Registern der Alltagsanwendung zur Verfügung, welche die bestehende Evidenz aus klinischen Studien stützen [26, 28-32]. In der Verlängerung der Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 (VX08-770-105), in der erwachsene Patienten, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit einer G551D-Mutation im CFTR-Gen mit Ivacaftor über 48 Wochen behandelt wurden, wurden alle Patienten (auch die der Placebo-Gruppe) weitere 96 Wochen mit Ivacaftor behandelt [32]. Aus den Daten zur 3-Jahres-Anwendung geht hervor, dass die beobachtete Verbesserung der Lungenfunktion innerhalb kürzester Zeit nach Therapiebeginn mit Ivacaftor einsetzt und innerhalb der untersuchten drei Jahre nicht wieder abgenommen hat. Ein Gewöhnungseffekt tritt demnach in diesem Zeitraum nicht auf. Auch die Rate unerwünschter Ereignisse hat sich durch die anhaltende Therapie über drei Jahre nicht verändert [28, 29, 32]. In der Gesamtschau zeigt Ivacaftor auch in der Langzeittherapie ein sehr gutes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil. In der Verlängerung der Zulassungsstudien VX11-770-110 (Patienten mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen) und VX12-770-111 (Patienten mit einer nicht-G551D-Mutation im CFTR-Gen) über 104 Wochen (VX12-	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
770-112) zeigten sich ebenfalls nachhaltige Verbesserungen in der Lungenfunktion. Neue Sicherheitsbedenken wurden nicht identifiziert [30, 31]. Insgesamt zeigt sich bei Patienten mit einer R117H-Mutation unter Langzeittherapie mit Ivacaftor ebenfalls ein gleichbleibend gutes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil. Im Rahmen einer großen Registerstudie in den USA und in Großbritannien wurden CF-Patienten unter Ivacaftor-Therapie auf mögliche Sicherheitsbedenken überwacht und langfristige Therapieergebnisse erhoben. Bei Patienten, die mit Ivacaftor behandelt wurden, traten Lungenexazerbationen signifikant seltener auf als bei Vergleichspatienten. Lungenexazerbationen sind mit dem Verlust der Lungenfunktion assoziiert, welcher als Hauptursache der CF-bedingten Mortalität angesehen wird. Auch sind Lungenexazerbationen mit Hospitalisationen und verminderter Lebensqualität verbunden [33]. Neben der deutlichen Verringerung von Lungenschäden und dem damit assoziierten verminderten Mortalitätsrisiko wurden Patienten unter einer Ivacaftor-Therapie deutlich seltener hospitalisiert als im Kontrollarm. Zudem konnte das Risiko für eine Organtransplantation unter Ivacaftor-Therapie gesenkt werden. Neue Sicherheitsbedenken wurden nicht identifiziert. Diese Studie repräsentiert die bisher größte Datenerhebung zu Patienten, die mit Ivacaftor behandelt wurden. Die Daten wurden im Rahmen einer durch die EMA beauftragten post-authorisation safety study (PASS) erhoben. Die Vorlage dieser Daten bei der EMA führte im Oktober 2018 zur Aufhebung der Überwachungsauflagen (schwarzes Dreieck) für Kalydeco [26, 33]. In der Gesamtschau konnte eine Reduktion der Hospitalisierungen und pulmonalen Exazerbationen sowie eine signifikante Reduktion des Transplantations- und des Mortalitätsrisikos bei gleichbleibend guter Verträglichkeit unter Ivacaftor gezeigt werden.	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Folglich untermauern die in den Verlängerungen der Zulassungsstudien sowie in der Registerstudie erhobenen Langzeitdaten die in den Zulassungsstudien gezeigte Wirksamkeit von Ivacaftor sowie das gute Sicherheitsprofil auch bei längerer Behandlungsdauer. Neben den bereits zugelassenen Indikationen umfasst das Nutzenbewertungsverfahren ebenfalls die Zulassungserweiterung von Ivacaftor auf Kinder ab 12 bis <24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und 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. Neben den gezeigten vergleichbaren Effekten liegt speziell in diesem Anwendungsgebiet ein hoher therapeutischer Bedarf einer frühzeitigen Intervention vor, um in jungen CF-Patienten irreversible Folgeschäden zu vermeiden oder so lange wie möglich hinauszuzögern. Denn erste CF-Symptome treten häufig unmittelbar nach der Geburt auf [34]. Bis zu 90% der Neugeborenen entwickeln eine Pankreasinsuffizienz im ersten Lebensjahr [2]. Zudem können eine eingeschränkte Lungenfunktion [35, 36] und eine Lebererkrankung [37] bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent sein. Nach dem ersten Lebensjahr sind diese CF-Manifestationen überwiegend vorhanden – abhängig vom Schweregrad der vorliegenden CF-Mutation [38]. Demnach sollte ein möglichst früher Therapiebeginn angestrebt werden. Dies bestätigt sich bei der Untersuchung von Daten, die über jeweils drei Jahre vor und während der Therapie mit Ivacaftor unter Realbedingungen erhoben wurden: Es zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen einem frühen Therapiebeginn und dem krankheitsmodifizierenden Effekt hinsichtlich des Erhalts der Lungenfunktion [39].	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In dem Zusammenhang ist auch die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland per 01. September 2016 hervorzuheben [40], welches gerade im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit Ivacaftor zusätzliche positive Implikationen für die CF-Patienten mit sich bringen wird: Früherkennung und früh beginnende Behandlung, die eine Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität über lange Zeiträume ermöglichen. In mehreren vergleichenden Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern) hat sich wiederholt bestätigt, dass Patienten mit früherem Behandlungsbeginn nach „Frühdiagnose“ durch ein Neugeborenen-Screening lebenslang eine bessere Lebensqualität, eine verringerte Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und einen Überlebensvorteil aufweisen [41-45]. Mit den Zulassungserweiterungen auf Kinder ab 12 bis <24 Monaten (AWG E) sowie auf Kinder ab 6 bis <12 Monaten (Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens am 15.12.2019) wird das Ziel verfolgt, die Lücke zum Neugeborenen-Screening zu schließen und Säuglingen bereits ab Diagnosestellung eine kausale Therapieoption zur Verfügung zu stellen.	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bewertung der Patientenrelevanz des Endpunktes FEV₁% durch den G-BA: Auf die Bewertung des Endpunkts Forced Expiratory Volume in 1 Second (FEV₁%) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als nicht patientenrelevant soll in dieser Stellungnahme noch einmal eingegangen werden. Die Veränderung der Lungenfunktion, gemessen anhand des FEV₁%, ist weithin als zentraler Parameter für den klinischen Nutzen bei CF anerkannt und aus Sicht von Vertex ein für Patienten relevanter Parameter. Seit 2012 hat der G-BA dies in verschiedenen bisher durchgeführten Nutzenbewertungsverfahren kontrovers gesehen und noch im August 2018 eingeschätzt, dass „unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%“ bestehen [46]. 2019 wurde vom G-BA dazu keine Aussage getroffen [47]. In den vorliegenden Nutzenbewertungen zu den AWG A, B und D wurde der Endpunkt FEV₁% vom IQWiG als nicht patientenrelevant angesehen, dennoch wird er ergänzend dargestellt [48-50]. Die Verlaufskurven zum FEV₁% werden vom IQWiG sogar herangezogen, um die Stabilität der Erkrankung in der Studie VX12-770-111 zu diskutieren. Daraus kann geschlossen werden, dass auch vom IQWiG das FEV₁% als relevanter Parameter für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs angesehen wird [49]. Es ist nicht erkennbar, weshalb das IQWiG diese Bewertung der Patientenrelevanz des FEV₁% vornimmt. Vertex bittet im Rahmen dieser Stellungnahme darum, diese Einschätzung zu überprüfen.	Der Endpunkt forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %) wurde in der Studie 124 nicht erhoben. Die Messung bei bis zu 5 Jahren alten Kindern ist zudem schwer umzusetzen und daher mit Unsicherheiten belegt¹. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. [bezüglich den Ausführungen zum FEV₁ % wird auf das Verfahren von Ivacaftor für Kinder im Alter von 2-5 Jahren mit Gating-Mutationen verwiesen]

¹ CHMP guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis (EMA/CHMP/EWP/9147/2008)

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kurz seien im Folgenden noch einmal einige Kernargumente für die Begründung der Patientenrelevanz des FEV₁% zusammengefasst (ergänzend zu den Ausführungen in Abschnitt 4.2.5.2 der Module 4 A-D) [51-54]. Lunge und Atmung: Die Lunge ist notwendiger Bestandteil unseres Atmens, und die Atmung ist grundlegend für menschliches Leben. Mit schlechterer Lungenfunktion können Menschen lediglich eingeschränkter leben, ohne Lungenfunktion können Menschen nicht leben. Eine Lungentransplantation stellt die letzte Behandlungsoption im Endstadium einer Lungenerkrankung, wie z. B. CF dar [55, 56]. Aufgrund dessen ist die Patientenrelevanz der Lungenfunktion zunächst prinzipiell direkt gegeben, derart, dass die Lungenfunktion kausal die Morbidität und Mortalität beeinflusst. Messung: Spirometrie ist die relevante Methode, um die Lungenfunktion zu beurteilen [57]. Sowohl in der klinischen Praxis als auch in klinischen Studien ist FEV₁% ein validierter und der gebräuchlichste Parameter und Endpunkt zur Abbildung der Lungenfunktion von Patienten mit CF [19, 58]. FEV₁% beschreibt den klinischen Zustand von Patienten mit CF. Änderung der Lungenfunktion über das Patientenalter: Alle zwölf verfügbaren peer-reviewed Longitudinal-Studien zu jungen Kindern mit CF weisen intraindividuelle Abfälle ihrer Lungenfunktion nach. Ein belegter Nutzen früherer gegenüber späterer Diagnose der CF ist die verbesserte Lungenfunktion [38]. Dies betont der G-BA auch in der Kinder-Richtlinie, in der es heißt, dass das Screening von Neugeborenen auf Mukoviszidose eine deutlich frühere Diagnosestellung und folglich früher einsetzende Therapie ermöglicht, da bereits in den ersten	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lebenswochen in Folge eines genetischen Proteindefektes zähflüssige Sekrete, insbesondere in der Lunge, der Leber und der Bauchspeicheldrüse zu schweren Funktionsstörungen der Organe führen können [59]. Bei Patienten mit CF verschlechtert sich die Lungenfunktion unaufhaltsam, was mit einem mit dem Lebensalter der Patienten zunehmendem FEV₁%-Abfall einhergeht. 2013 hatten in den USA bereits ca. 30% der 18-jährigen Patienten mit CF ein FEV₁% von unter 70%, und 7% hatten ein FEV₁% von nur noch unter 40% [60]. Mit symptomatischen Behandlungsmethoden allein, d. h. ohne CFTR-Modulatoren wie Symkevi®, Kalydeco® und Orkambi®, beträgt der FEV₁%-Abfall bei CF-Patienten typischerweise jedes Jahr 1-3% [61]. Die Verlangsamung des FEV₁%-Abfalls stellt ein wichtiges, für Patienten relevantes Therapieziel von CFTR-Modulatoren dar [62]. Assoziierung der Lungenfunktion mit dem Überleben: Eine Verschlechterung des FEV₁% um 10% geht mit einer zweifach erhöhten 2-Jahres-Sterblichkeit einher. Bei einem FEV₁% unter 30% wurden in der Vergangenheit 2-Jahres-Mortalitätsraten von über 50% beobachtet [63], gemäß einer anderen Arbeit beträgt das mediane Überleben bei solchen Patienten 5 Jahre [64]. Der Wert von 30% ist darüber hinaus ein wichtiges Kriterium der Listung zur Lungentransplantation [56]. Eine Lungentransplantation stellt die letzte Behandlungsoption im Endstadium einer Lungenerkrankung, wie z. B. CF dar [55]. Auch die Daten des deutschen Mukoviszidose-Registers zeigen, dass die Sterblichkeit mit dem FEV₁% korreliert. „Von den 131 Patienten, die 1995 eine FEV₁ unter 80% hatten, verstarben bis Ende 2012 49 Patienten (37,4%). Von den 54 Patienten, die 1995 eine FEV₁ von	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
80% und besser hatten, verstarben bis Ende 2012 sechs Patienten (11,1%, $p < 0,01$) (siehe Abb. 8.6).“ [65]. In später erschienenen Registerberichten waren Daten diesbezüglich nicht enthalten. Mindestens 80% der CF-bedingten Sterbefälle resultieren direkt oder indirekt aus dem Verlust der Lungenfunktion [2]. <u>Gesamteinschätzung:</u> Nach Einschätzung von Vertex ist FEV₁% ein breit akzeptierter und weit verbreiteter, sehr gut standardisierter Parameter der Lungenfunktion. Da die Einschränkung der Lungenfunktion vom Patienten unmittelbar erfahren wird, ist die Lungenfunktion bei Mukoviszidose - einer Erkrankung bei der gerade der fortschreitende Verlust an Lungenfunktion mit zunehmender Morbidität einhergeht und letztendlich die Mortalität bestimmt - unmittelbar patientenrelevant. Somit ist die Lungenfunktion ein patientenrelevantes Kriterium für den Schweregrad und den Verlauf der CF, inklusive der Listung zur Lungentransplantation. Folglich ist FEV₁% ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt und ein unmittelbar prädiktiver Marker für die Mortalität, d. h. insofern ein Surrogatendpunkt für die Mortalität mit den zuvor dargestellten Eigenschaften und Belegen. Vertex bittet den G-BA im Rahmen dieser Stellungnahme darum, die Einschätzung zur Patientenrelevanz des Lungenfunktionsparameters FEV₁% zu überprüfen.	
Bewertung der Patientenrelevanz des Endpunktes „BMI absolut / altersabhängiger z-Score des BMI“ durch das IQWiG: Das IQWiG kritisiert in den Nutzenbewertungen zu den AWG A, B und D, dass sich die Bedeutung des BMI als Maß für eine Malnutrition nicht unmittelbar ergibt, da der mittlere BMI der Patienten in den	Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eingeschlossenen Studien jeweils sowohl zu Therapiebeginn als auch nach Behandlungsende im Normalbereich liegt. Es sei zudem unklar, ob der BMI ein geeignetes Konstrukt für die Abbildung einer Entwicklungsstörung ist. Allerdings führt das IQWiG weiter aus, dass das Körpergewicht, beziehungsweise der BMI, für die vorliegende Indikation eine große Bedeutung hat, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der CF gehören [48-50]. Hierzu wird auf die Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor verwiesen, in der der G-BA den BMI als Morbiditätsendpunkt zur Beschreibung des Ernährungszustandes berücksichtigt [66]. Er führte dazu folgendes aus: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-Nutzen V ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Normalisierung des Körpergewichts kann, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit charakteristischem, krankheitsbedingtem Untergewicht, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Ebenso kann die Verhinderung von krankheitsbedingtem Untergewicht bei normalgewichtigen Patientinnen und Patienten als patientenrelevant eingeschätzt werden. Für die Nutzenbewertung wurde vom G-BA neben der Veränderung des BMI ebenfalls der BMI-z-Score herangezogen [66]. Auch in den Tragenden Gründen wird der Endpunkt BMI vom G-BA als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Entwicklungsstörungen in pädiatrischen Patienten mit CF erachtet [67]. Es ist nicht erkennbar, weshalb das IQWiG diese abweichende Bewertung des Endpunkts „BMI absolut / altersabhängiger z-Score	zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
des BMI“ vornimmt. Vertex bittet den G-BA, diese Einschätzung zu überprüfen. Im Folgenden werden Argumente für die besondere Patientenrelevanz des BMI als Maß für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung von CF Patienten aufgeführt. Das Körpergewicht (ausgedrückt als BMI und altersabhängiger z-Score des BMI) stellt eine wichtige klinische Größe bei Patienten mit CF dar. Ein unzureichendes Gewicht wird als typische Manifestation der CF angesehen und geht mit z. B. Malabsorption und erhöhten kalorischen Anforderungen aufgrund der chronischen Lungenerkrankung einher. Entsprechend handelt es sich bei der Messung des Gewichts um einen klinisch akzeptierten Parameter mit hoher Relevanz für Patienten mit CF und zur Beurteilung der Wirksamkeit von Therapien gegen die mit CF-assoziierte Symptomatik (siehe auch Beschluss des G-BA zum Zusatznutzen von Ivacaftor [68]). Da es sich bei den z-Scores um Größen handelt, die an die normalen Wachstumsverhältnisse der Gesamtbevölkerung angepasst sind (ein z-Score von 0 entspricht der 50. Perzentile), weisen Verbesserungen unter Ivacaftor einen für Kinder physiologischen Ernährungszustand aus, der zu einer verbesserten Langzeitprognose bei CF führen kann. Denn Malnutrition (Mangelernährung) ist ein Prädiktor für eine schlechte Lungenfunktion. Eine signifikante Verbesserung des Ernährungsstatus bei Kindern ab 3 Jahren führt beispielsweise zu einer verbesserten Lungenfunktion im Alter von 6 Jahren [3]. Folglich weisen sowohl ein unter Ivacaftor-Therapie normalisierter BMI-z-Score, als auch Zunahmen des BMI und z-Scores insbesondere bei Kindern darauf hin, dass Gedeihstörungen vermieden werden und somit die Langzeitprognose der Patienten verbessert wird.	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Gesamteinschätzung:</u> Vertex sieht die Veränderung des BMI (z-Score) folglich als adäquates Maß für eine Malnutrition bzw. zur Abbildung einer Entwicklungsstörung an. Nach Auffassung von Vertex sollte der Endpunkt „BMI absolut / altersabhängiger z-Score des BMI“ als valides Maß für die Abbildung einer Entwicklungsstörung bzw. einer Malnutrition als direkt patientenrelevant eingestuft werden. Vertex bittet den G-BA dies zu prüfen.	
Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte „Veränderung der FE-1“ und „Veränderung des IRT“: Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung der AWG C und E auf eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität dieser vom pU betrachteten Endpunkte verzichtet, da aus seiner Sicht keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorliegen. Diese Einschätzung des IQWiG teilt Vertex nicht (siehe Abschnitt Übertragbarkeit). Daher möchte Vertex noch einmal die Patientenrelevanz der Endpunkte Veränderung der FE-1 und Veränderung des immunreaktiven Trypsinogen (IRT) darlegen. Wie bereits in Modul 4 E erläutert, gilt die FE-1 als Marker für eine Pankreasinsuffizienz, welche allgemein als schwerwiegende und frühe Manifestation der CF gilt [23, 24]. Auch erhöhte IRT-Messwerte deuten auf Pankreasgewebssstress hin, der wiederum mit eingeschränkter Pankreasfunktion assoziiert sein kann [2, 69, 70]. IRT ist aus diesem	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Grund auch der erste Parameter, der im Rahmen des Neugeborenen-Screenings auf CF gemessen wird [59]. Es handelt sich um eine Vorstufe eines Verdauungsenzyms, das aufgrund der krankheitsbedingten Verlegung der Pankreasgänge und damit einhergehender Entzündung nicht in den Dünndarm gelangt, wo es für die Verdauung nötig wäre, sondern ins Blut ausgeschwemmt wird. Die ursächliche Störung der Chloridkanäle exokriner Drüsen führt über die Produktion von zähem Sekret zu Obstruktionen, Entzündungen und Infektionen mit konsekutivem Umbau (Fibrose) und Funktionsverlust von Organen, vor allem von Lunge und Pankreas, aber auch von oberen Atemwegen, Leber, Darm und männlichen Geschlechtsorganen [71]. Erste CF-Symptome treten häufig unmittelbar nach der Geburt auf [34]. Bis zu 90% der Neugeborenen entwickeln eine Pankreasinsuffizienz im ersten Lebensjahr [2]. Auch als Ursache mangelnden Gedeihens steht bei CF-Patienten die exokrine Pankreasinsuffizienz im Vordergrund [3, 72]. Die Klärung der Pankreasfunktion ist daher bei jedem neu diagnostizierten CF-Patienten unerlässlich. Als Screening-Methode hat sich die Bestimmung des Enzyms Elastase-1 im Stuhl (fäkale Elastase 1, FE-1) bewährt [3, 72]. Der Laborwert ist einfach zu bestimmen und gibt zuverlässig Aufschluss über die diesbezügliche Prognose und die Behandlung von CF-Patienten [23]. Hierbei zeigen Werte <200 µg/g eine Pankreasinsuffizienz, Werte <50 µg/g eine schwere Pankreasinsuffizienz auf; Werte >200 µg/g gelten als physiologisch und deuten auf eine Pankreassuffizienz hin [23, 73]. Für die FE-1 gilt, je niedriger der Wert, desto ausgeprägter die Einschränkung [24].	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Gesamteinschätzung:</u> Die Erhebung der FE-1 und des IRT als Marker für Pankreasinsuffizienz bzw. Pankreasgewebssstress gibt zuverlässig Aufschluss über die Prognose und die Behandlung von CF-Patienten und beeinflusst somit die nächsten Therapieentscheidungen. Nach Auffassung von Vertex sollten die Endpunkte „Veränderung der FE-1“ und „Veränderung des IRT“ als valide Marker einer Pankreasinsuffizienz bzw. von Pankreasgewebssstress aufgrund der direkten Auswirkungen auf die Prognose des Patienten als direkt patientenrelevant eingestuft werden. Vertex bittet den G-BA, dies zu prüfen.	
Bewertung der Patientenrelevanz des Endpunktes „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß“ durch das IQWiG: Das IQWiG beurteilt den Endpunkt Schweißchloridkonzentration als nicht spürbaren Laborparameter, daher wird er in den vorliegenden Bewertungen als nicht patientenrelevant eingestuft und nicht ergänzend dargestellt. Vertex bittet den G-BA im Rahmen dieser Stellungnahme darum, diese Einschätzung zu überprüfen. Die Messung der Chloridkonzentration im Schweiß mittels quantitativer Pilocarpin-Ionotophorese dient der direkten Erfassung der CFTR-Aktivität <i>in vivo</i> und stellt das häufigste Werkzeug dar. Bei gesunden Menschen ist der Schweiß aufgrund der Absorption des Chlorids durch CFTR und Natrium durch epitheliale Natriumkanäle bezüglich Natrium und Chlorid vor Erreichen der Hautoberfläche hypoton, d. h., der Schweiß	Die Messung von Chloridwerten im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hat eine geringe Chloridkonzentration. Aufgrund der verminderten CFTR-Aktivität bei Patienten mit CF werden Chloridionen unzureichend resorbiert, welches zu einer erhöhten Konzentration von Chlorid im Schweiß führt [74]. Eine Chloridkonzentration im Schweiß von 60 mmol/l wird dabei als positiver Befund für CF angesehen, während Konzentrationen von <30 mmol/l als physiologisch betrachtet werden [18]. Für eine genetische Erkrankung, die einen Defekt an Chloridkanälen bewirkt, wird auch in Fachkreisen der Schweißtest als wichtiger Endpunkt zur Erfassung der CFTR-Funktion angesehen [75]. Vertex verwendet ihn supportiv, um das Ausmaß des Effekts von Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit der CFTR-Proteine zu beurteilen. <u>Gesamteinschätzung:</u> Die Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß gibt direkt Aufschluss über die CFTR-Funktion und erfasst somit das Ausmaß des Therapieeffekts (bspw. von Ivacaftor). Dadurch werden die nächsten Behandlungsentscheidungen eines CF-Patienten direkt beeinflusst, was wiederum Auswirkungen auf die Prognose hat. Nach Auffassung von Vertex sollte die „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß“ als patientenrelevanter Parameter hinsichtlich Morbidität eingestuft werden. Vertex bittet den G-BA dies zu prüfen.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Übertragbarkeit der Evidenz zum Zusatznutzen von Ivacaftor von der Population in den AWG A und B (Patienten ab 6 Jahren) auf die Populationen in AWG C (Kinder ab 2 bis 5 Jahre) bzw. in AWG E (Kinder ab 12 bis <24 Monate): Allgemein werden bestimmte Voraussetzungen als grundlegend angesehen, unter welchen Bedingungen die Übertragbarkeit von Evidenz von einer Patientenpopulation auf eine andere plausibel ist. Für einen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Das Konzept der Vergleichbarkeit beruht dabei auf den folgenden Kriterien: 1. Der Wirkmechanismus muss identisch sein. 2. Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden. 3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen übertragbar sein. Sind diese Kriterien erfüllt, wird die Übertragbarkeit von der EMA vorgenommen. Im Folgenden sollen diese Kriterien – und wie diese im Kontext der Nutzenbewertung von Ivacaftor bei Kleinkindern von 12 bis <24 Monaten (AWG E) und von 2 bis 5 Jahren (AWG C) ausgeprägt sind – nochmal kurz zusammenfassend dargestellt werden. In den Modulen 4 C und 4 E des Nutzendossiers wurden diese bereits in die Begründung zur Ableitung des Zusatznutzens einbezogen [24, 53].	In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen von 6 bis 11 Jahren bzw. 12 bis 18 Jahren auf Kinder von 12 bis < 24 Monate mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe angenommen wird. Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) vom Jahr 2018² ist zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie 124 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von bereits zugelassenen Patientenpopulationen (6–18 Jahre) auf die 12 bis < 24 Monate alten Kindern mit den Gating-Mutationen G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R herangezogen wurde. Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die Kinder von 12 – < 24 Monaten mit diversen Gating-Mutationen sind auch für den G-BA ausschlaggebend für einen Evidenztransfer. Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbte Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die Patientenpopulation der 12 bis < 24 Monate alten Kinder und den älteren Patienten identisch. Durch eine Behandlung mit Ivacaftor wird die

² Assessment Report; EMA/CHMP/799967/2018 vom 18. Oktober 2018

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Die CF ist eine genetische Erkrankung, die durch einen Defekt im CFTR-Gen 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 [74]. Dieser Defekt ist von Geburt an vorhanden und überdauert die gesamte Lebenszeit. - 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 [76-78]. - 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 [38]. Kleinkinder und Kinder mit CF zeigen Manifestationen der CFTR-Fehlfunktion, die zu Ernährungsdefiziten, Pankreasinsuffizienz, strukturellen und funktionellen Lungenschäden und angeborenem Fehlen der Samenleiter führen [38, 76]. - 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 [79-81].	Funktionalität der Chlorid-Kanäle moduliert unabhängig vom Alter des Patienten. Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose noch relativ wenige Symptome aufweisen. Die geringere Symptomlast und Verbesserung der Symptome im Ivacaftor-Arm zeigt sich auch bei den Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahre im Vergleich zu den Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahre (Studien 103 und 102) und stützen diesen Sachverhalt. (für weitere Ausführungen wird auf das Verfahren zu Patienten mit einer G551D-Mutation ab 6 Jahren verwiesen). Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Kinder von 12 bis < 24 Monate als auch für Kinder ab 6 Jahren sowie für Patienten ab 12 Jahren ist bei Vorliegen einer Gating Mutation im CFTR Gen 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. 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 Kinder von 12 bis < 24 Monaten, die gegenüber den Ergebnissen der Studie der 6 bis 11-jährigen Kinder mit G551D Mutation (Studie 103) sowie der Studie der Patienten ≥ 12 Jahre mit G551D Mutation (Studie 102, G551D) weitestgehend gleichgerichtete Wirksamkeit aufweist und angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapien für die

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- o Studien bei Kindern, die als klinisch gesund (asymptomatisch) eingeschätzt, jedoch durch das NeugeborenenScreening mit CF diagnostiziert wurden, zeigten in der hochauflösenden Computertomographie strukturelle Lungenschädigungen bereits in den ersten 3 Lebensmonaten [36, 82-85]; darunter auch Bronchiektasen, die als irreversible Lungenschäden gelten. - o 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 Pseudomonas aeruginosa infiziert waren, 84% hatten Anzeichen auf Bronchiektasen [85]. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen von Studien zu inflammatorischen Markern, die gezeigt haben, dass die Atemwegsentzündung im Kindesalter beginnt [80, 86, 87]. • Das Fortschreiten einer exokrinen Pankreaserkrankung und ein schlechter Ernährungszustand sind signifikante klinische Manifestationen der CF bei Kleinkindern [74, 77, 78]. Malnutrition ist assoziiert mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion und ist damit ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität in dieser Patientenpopulation [76]. 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 [38].	drei Populationen, wird von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens des Endpunktes „BMI z-Score“ von der Population der 12 – 18- sowie der 6 – 11-jährigen Patienten mit einer G551D Mutation auf die Population der 12 bis < 24 Monate alten Kinder mit derselben Mutation ausgegangen. Die G551D-Mutation stellt die häufigste Gating-Mutation im CFTR-Gen dar. Das Vorliegen dieser Mutation war Einschlusskriterium für die bereits genannten Studien 102 (12–18 Jahre) und 103 (6–11 Jahre), in denen ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden konnte. Die Effekte einer Ivacaftor-Behandlung bei Patienten ab 6 Jahren mit diversen nicht-G551D Gating-Mutationen³ wurde in einer 8-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten Cross-over Studie (111) untersucht. Gegenüber BSC zeigten sich Vorteile im FEV1% sowie in den Domänen Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung des Fragebogens CFQ-R bei Patienten ab 14 Jahren. In der Studie 111 konnte auch für den BMI z-Score ein Vorteil von Ivacaftor gegenüber BSC gezeigt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Da die 8-wöchige Studiendauer zur Beurteilung der Nachhaltigkeit patientenrelevanter Endpunkte zu kurz ist, werden die Feststellungen der Zulassungsbehörde EMA⁴ berücksichtigt, in denen von einer hinreichenden Übereinstimmung der Daten zwischen Woche 8 in Studie 111 und Woche 24 in den Studien 102 und 103 ausgegangen wird. Im Hinblick auf die festgestellten positiven Effekte bei Patienten mit einer G551D-Mutation (Studie 102 und 103) und unter der Annahme, dass in

³ G178R, S549N, S549R, G551S, G970R (nicht zugelassen), G1244E, S1251N, S1255P, G1349D.

⁴ Assessment Report; EMEA/H/C/002494/II/0009 vom 26. Juni 2014

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Vor dem Hintergrund dieser sich frühzeitig manifestierenden Schädigungen mehrerer Organsysteme bei CF sind die nützlichen Effekte der frühen Diagnosestellung 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 [59]. • 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. • Ivacaftor, die erste zugelassene kausale Therapie im AWG, hat bereits bei Patienten ab dem sechsten Lebensjahr einen Zusatznutzen gegenüber der zVT (ebenfalls beste symptomatische Behandlung) gezeigt und vom G-BA bestätigt bekommen [68, 88]. Es ist anzunehmen, dass die in Zukunft nachweisbaren positiven Langzeiteffekte eines früheren Behandlungsbeginns mit Ivacaftor noch größer sein werden als die bisher bereits belegten Effekte. • In Pharmakokinetik-Studien und -Modellierungen konnte gezeigt werden, dass mit den gewählten körpertgewichtabhängigen Dosierungen für Kleinkinder von 12 bis <24 Monaten (AWG E) und von 2 und 5 Jahren (AWG C) Wirkspiegel erreicht werden, die sowohl mit denen bei Kindern als auch bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar sind.	beiden Populationen (Patienten mit diversen nicht-G551D Mutationen und Patienten mit einer G551D-Mutation) vergleichbare Wirkungen durch eine Ivacaftor-Behandlung erzielt werden, wird der festgestellte Zusatznutzen von Ivacaftor bei der Behandlung von Patienten mit einer G551D-Mutation ab 12 Jahren bei der Bewertung der Patienten mit diversen nicht-G551D-Gating-Mutationen zusätzlich berücksichtigt. Es kann dadurch ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber BSC bei Patienten ab 6 Jahren mit diversen nicht G551D-Gating-Mutationen abgeleitet werden (für weitere Ausführungen wird auf das Nutzenbewertungsverfahren zu dieser Patientenpopulation verwiesen). Die Übertragbarkeit dieses Zusatznutzen ist auf Basis der vorher dargelegten Argumentation auf jüngere Patienten - in der vorliegenden Nutzenbewertung die 12 bis < 24 Monate alten Kinder - mit zystischer Fibrose und gleichen Gating-Mutationen sachgerecht.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Zuge der Zulassungserweiterung für Kindern von 2 bis 5 Jahren anhand der Zulassungsstudie VX11-770-108 kam der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der EMA zur Einschätzung eines günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Ivacaftor in dieser Patientenpopulation. Dabei erkannte die EMA die deutlichen positiven Effekte von Ivacaftor auf das Wachstum und den Ernährungsstatus an. Die EMA erwähnte zudem, dass die Effekte auf die Lungenfunktion in dieser Altersgruppe nur schwer beurteilt werden können, die Behörde jedoch davon ausgeht, dass die Korrektur der Funktion des defekten CFTR Proteins durch Ivacaftor besonders für Patienten, bei denen sich die früh eintretenden Lungenschädigungen noch nicht klinisch manifestiert haben, von Vorteil ist und die Krankheitsprogression aufhalten kann. Aufgrund des Fehlens von Langzeitdaten forderte die EMA eine Auswertung von Registerdaten aus den USA und Großbritannien nach der Zulassung [89]. Eine Analyse dieser Daten 3 Jahre nach Markteinführung bestätigte die gezeigten positiven Effekte von Ivacaftor in der Langzeitanwendung. Es konnte eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Ivacaftor sowie eine signifikante Reduktion der Transplantationen, der Hospitalisierungen und der pulmonalen Exazerbationen beobachtet werden (siehe auch Abschnitt zur Registerstudie) [26]. Im Assessment Report zur Indikationserweiterung auf Kinder von 12 bis <24 Monaten mit Gating-Mutationen zieht die EMA das Fazit, dass die in der Zulassungsstudie VX15-770-124 gezeigten positiven Ergebnisse eine ausreichende Sicherheit bieten, die Daten zur Wirksamkeit von Ivacaftor bei älteren Kindern und Erwachsenen auf die Patientenpopulation 12 bis <24 Monate extrapolieren zu können [90].	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Diskussion der Gegenargumente des IQWiG zur Übertragbarkeit der Evidenz zum Zusatznutzen von Ivacaftor von der Population in den AWG A und B (Patienten ab 6 Jahren) auf die Population in AWG C (Kinder ab 2 bis 5 Jahre) bzw. in AWG E (Kinder ab 12 bis <24 Monate):</u> Das IQWiG schätzt in seiner Nutzenbewertung den Ansatz, die Studienergebnisse bei älteren Patienten mit der gleichen Erkrankung und identischer Mutation auf die hier zu bewertende Population der Kleinkinder von 12 bis <24 Monaten und 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 zVT nicht ableiten lasse. Es werden die folgenden drei Gründe dafür herangezogen: 1. Unterschiedliche Effekte von Ivacaftor gegenüber Best Supportive Care (BSC) in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium 2. Mangelnde Vergleichbarkeit der verfügbaren Endpunkte 3. Fehlende Daten zur zVT BSC. Im Folgenden wird auf die o. g. drei Gegenargumente zur Übertragbarkeit des IQWiG im Detail eingegangen. <u>Zu 1) Übertragbarkeit – von welcher Altersgruppe?</u> 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 Kollektiv der Patienten ab 6 Jahren (AWG A und B), welches bezüglich des Alters unmittelbar (d. h. ohne „Alters-	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lücke“) an das hier zu bewertende Kollektiv der 12 bis <24 Monate alten Kinder und der 2- bis 5-Jährigen anschließt, vergleichend betrachtet. Dieses breite Alterskontinuum stellt daher bei gemeinsamer Betrachtung - gerade wegen der bekannten und allgemein anerkannten Progredienz der Erkrankung bei Behandlung mit der zVT - eine umso belastbarere Basis für das Übertragbarkeitsargument dar. Im Zuge der Indikationserweiterung eines anderen CFTR-Modulators hatte der G-BA kürzlich den Evidenztransfer von einer älteren auf eine jüngere Patientenpopulation anerkannt und einen Zusatznutzen ausgesprochen (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-432) [47]. Vertex sieht hier die gleichen Voraussetzungen als gegeben an. <u>Zu 2) Vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor</u> In Hinblick auf die mittlere Veränderung der Lungenfunktion (FEV₁%) konnte in den Studien VX11-770-108 (AWG C; 2 bis 5 Jahre) und VX11-770-109 (AWG C; 2 bis 5 Jahre) eine Verbesserung der Lungenfunktion festgestellt werden. Diese war in der Studie VX11-770-108 über 24 Wochen nicht statistisch signifikant (um ca. 1,8%); in der Studie VX11-770-109 mit Langzeitdaten über 84 Wochen konnte hingegen eine statistisch signifikante und langfristige Verbesserung der Lungenfunktion der Patienten (um 8,4%) gezeigt werden. In den randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) der AWG A und B mit CF-Patienten ab 6 Jahren konnte ebenfalls unter Behandlung mit Ivacaftor im Vergleich zu Placebo die Lungenfunktion im Mittel statistisch signifikant verbessert werden.	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In Hinblick auf pulmonale Exazerbationen traten in der Studie VX15-770-124 (AWG E; 12 bis <24 Monate) bei ca. 42% aller Kinder und in der Studie VX11-770-108 (AWG C; 2 bis 5 Jahre) bei ca. 44% aller Kinder mindestens eine Exazerbation auf. Schwere Exazerbationen, die Krankenhauseinweisungen oder i.v.-Antibiotikagabe erforderlich machten, traten im Verlauf von 24 Wochen mit knapp 6% eher selten in der Studie VX11-770-108 auf. In den AWG A und B zeigte sich eine substanzielle und dauerhafte Verbesserung von pulmonalen und extrapulmonalen Parametern u. a. eine Verlängerung des ereignisfreien Intervalls ohne pulmonale Exazerbationen. In Bezug auf Körpergewicht und Körpergröße zeigten sich in der Studie VX15-770-124 (AWG E; 12 bis <24 Monate) numerische und in der Studie VX11-770-108 (AWG C; 2 bis 5 Jahre) statistisch signifikante Verbesserungen. Dies lässt darauf schließen, dass bei früher Intervention Verbesserungen in der Körperstatur und -entwicklung erreicht werden, die auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beitragen. Bei den AWG A und B lassen sich vergleichbare und somit unterstützende Ergebnisse finden. Auch hier zeigte sich eine Normalisierung des Körpergewichts. Hervorzuheben ist die in den Studien VX15-770-124 (AWG E; 12 bis <24 Monate) und VX11-770-108 (AWG C; 2 bis 5 Jahre) gezeigte Verminderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mittlere Verminderung um ca. 34 mmol/l bzw. um ca. 47 mmol/l). Die Ergebnisse der Studie VX11-770-109 (AWG C; 2 bis 5 Jahre) verdeutlichen, dass diese positiven Effekte von Ivacaftor auf die Chloridkonzentration im Schweiß auch über eine längere Behandlungsdauer stabil gehalten werden konnten. Im Vergleich dazu wurde eine statistisch signifikante Verminderung dieses Parameters im Mittel in der gleichen	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Größenordnung bei den älteren Patienten in den AWG A und B erreicht. Diese rapide und nachhaltige Senkung der Chloridkonzentration im Schweiß über die verschiedenen Altersklassen hinweg verdeutlicht die vergleichbare Wirkung von Ivacaftor in den unterschiedlichen Populationen der AWG A, B, C und E. Der statistisch signifikante Anstieg der FE-1 um 164,7 µg/g in der Studie VX15-770-124 (AWG E; 12 bis <24 Monate) und um knapp 100 µg/g in der Studie VX11-770-108 (AWG C; 2 bis 5 Jahre) deutet besonders eindrücklich auf eine Restitution der Pankreasfunktion hin, deren Verlust bei den Patientenpopulationen in den AWG C und E ansonsten bisher als irreversibel galt (u. a. deswegen wurde dieser Parameter für die Patienten in den AWG A und B nicht erhoben). Auch hier unterstützen die Daten der Langzeitstudie VX11-770-109 (AWG C; 2 bis 5 Jahre) die Daten der Zulassungsstudie im AWG C. In Bezug auf die Häufigkeiten und das Muster der häufigsten unerwünschten Ereignisse der Studien VX15-770-124 (AWG E; 12 bis <24 Monate) und VX11-770-108 (AWG C; 2 bis 5 Jahre) zeigten sich keine auffälligen Abweichungen zu den AWG A (G551D-Mutation; ≥ 6 Jahre) und B (nicht-G551D-Mutation; ≥ 6 Jahre). Die Langzeitdaten der Studie VX11-770-109 (AWG C; 2 bis 5 Jahre) unterstützen die Ergebnisse der Studie VX11-770-108 und zeigen, dass bei einer längeren Behandlungsdauer das positive Sicherheitsprofil weiterhin bestehen bleibt. Insgesamt kann somit von einer guten Verträglichkeit über die verschiedenen Altersgruppen hinweg ausgegangen werden. Insgesamt kann aus den Ergebnissen der nicht-vergleichenden Zulassungsstudien bei Kindern mit CF zwischen 1 und 5 Jahren (AWG C und E) konstatiert werden, dass Ivacaftor sicher und wirksam ist; dabei wird eine zu den Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbare Pharmakokinetik gesehen.	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Somit zeigten sich in den einzelnen Populationen der AWG A, B, C und E vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor, sodass aus Sicht von Vertex das Kriterium der Vergleichbarkeit ebenfalls erfüllt ist und somit die Evidenz wie auch das Ausmaß des Zusatznutzen von den älteren CF-Populationen in den AWG A und B auf die jüngeren CF-Populationen der AWG C und E übertragen werden kann. <u>Zu 3) Vorgehensweise des IQWiG bei Fehlen von Daten zur zVT BSC</u> In der Nutzenbewertung des IQWiG wird angemerkt, dass für Kinder von 2 bis 5 Jahren keine Daten aus Studien mit der zVT (BSC) vorlägen, sodass sich Behandlungseffekte von Ivacaftor gegenüber BSC nicht abschätzen ließen. Dieses 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 [48]. Vor diesem Hintergrund wurde im Nutzendossier auch nicht nach dem Vorhandensein solcher Studien mit der zVT recherchiert. Abgesehen von diesem methodischen Kontext waren zum Zeitpunkt der Dossiererstellung solche Studien nicht bekannt.	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Gesamteinschätzung:</u> Bereits in einem anderen Nutzenbewertungsverfahren bei einer Indikationserweiterung eines anderen CFTR-Modulators auf eine jüngere Patientenpopulation hatte der G-BA vor Kurzem anerkannt, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung, eine vergleichbare Pathophysiologie und auf Basis der Studiendaten für die verschiedenen Altersstufen vergleichbare pharmakokinetische Parameter sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit des CFTR-Modulators vorliegt. Da auch die vom G-BA festgelegte zVT für die verschiedenen Altersstufen identisch war (BSC), sah der G-BA ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung als gegeben und erkannte diesen an (Vorgangsnummer 2019-02-15-D-432) [47]. Da im vorliegenden Nutzendossier die gleichen Voraussetzungen gegeben sind, ist auch hier ein Evidenztransfer möglich und ein Zusatznutzen anzuerkennen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Nach Auffassung von Vertex ist der Evidenztransfer von den älteren Patientenpopulationen (AWG A und B) auf die jüngeren Patientenpopulationen (AWG C und E) anzuerkennen.	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG schätzt die Umsetzung der zVT BSC in den Studien als unvollständig ein. Dies wird damit begründet, dass die Gabe einer inhalativen Kochsalzlösung in den Studien nicht gestattet war und sich aus den Daten nicht entnehmen lässt, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Begleitbehandlung, zum Beispiel im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz, angepasst wurde. <u>Ausschluss der Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung in den Studien VX08-770-102, VX08-770-103 und VX12-770-111</u> Die Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung war zum Start der relevanten Studien für AWG A (VX08-770-102, VX08-770-103) und AWG B (VX12-770-111) im Jahr 2009 noch kein Therapiestandard in Europa. Dies zeigt sich auch in den geringen Raten an Patienten, bei denen hypertone Kochsalzlösung als Therapie vor Studienbeginn dokumentiert wurde [15-17]. Die European Cystic Fibrosis Society (ECFS) nahm diese Therapie erstmals mit der Überarbeitung der Leitlinie im Jahr 2014 auf [27]. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns war unklar, ob die Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor beeinflussen würde. Daher wurden nur Patienten aufgenommen, die zuvor keine hypertone Kochsalzlösung erhalten oder die Therapie zuvor abgebrochen und eine 4-wöchige Washout-Periode eingehalten hatten. In der für das AWG D (VX11-770-110) relevanten Studie wurde mit dem Amendement 4 des Studienprotokolls vom 11. Juni 2013 der Einschluss von Patienten, die mit hypertoner Kochsalzlösung behandelt wurden, ermöglicht [25]. In den darauf folgend initiierten Studien der AWG C (VX15-770-123, VX11-770-108, VX11-770-109) und AWG E (VX15-770-124) war dies ebenfalls erlaubt [20-22, 91].	Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 12 bis <24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die aktuellen Daten des deutschen Mukoviszidose-Registers zeigen zudem, dass nicht alle CF-Patienten eine Behandlung mit $\geq 5,8\%$iger hypertoner Kochsalzlösung benötigen. Unter den Kindern und Jugendlichen < 18 Jahren liegt der Anteil bei 59,3%, unter den Erwachsenen bei 68,2% [11]. Daten aus dem Versorgungsalltag der bereits mehrfach vorstehend zitierten Registerstudie in den USA und in Großbritannien bestätigen die positiven Effekte und das gute Sicherheitsprofil von Ivacaftor unabhängig vom Einsatz inhalativer hypertoner Kochsalzlösung [26]. <u>Anpassung der Begleitmedikation (Dosiserhöhung)</u> Es sei darauf hingewiesen, dass im klinischen Alltag eine Dosiserhöhung (durch Änderung der Frequenz oder Anpassung der Dosis) im Rahmen der Intensivierung der Antibiose nur in Ausnahmefällen Einsatz findet [92, 93]. Somit ist eine Änderung der Dosierung der Antibiose nicht direkt mit einer Intensivierung der Therapie vereinbar, aus diesem Grund wurden im Rahmen der Studie keine Daten zur Posologie der antibiotischen Begleittherapie gesammelt. Aus Sicht von Vertex stellen in diesem Kontext vielmehr Wechsel (z. B. Erweiterung oder Anpassung des Spektrums), zusätzliche oder Neu-Verordnungen und Umstellungen der Antibiose sowie deren Applikationsroute die deutlichsten Hinweise auf eine Intensivierung dar. Vertex liegen Daten zur Antibiose während der Studie vor, die Art, Applikationsweg und Zeitpunkt der Therapie abbilden. Für diese Stellungnahme werden zusätzliche Auswertungen der individuellen Patientendaten für die Studien VX08-770-102, VX08-770-103, VX11-770-108, VX11-770-110, VX12-770-111 und VX15-770-124 dargestellt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
Die in Tabelle 1 dargestellten Daten der Studie VX08-770-102 zeigen, dass 98,7% (Placebo) bzw. 94,0% (Ivacaftor) der Patienten mindestens ein systemisch wirksames (d. h. oral, inhalativ oder parenteral appliziertes) Antibiotikaregime während der 48 Wochen Behandlungsperiode erhielten. 73,1% der Patienten in der Placebo-Gruppe und 39,8% in der Ivacaftor-Gruppe hatten sogar Bedarf für 4 oder mehr systemisch wirksame Antibiotika und dieser Anteil änderte sich während des Studienverlaufs. Die Analyse der Applikationsroute zeigt, dass bei 47,4% der Patienten in der Placebo-Gruppe und bei 27,7% der Patienten in der Ivacaftor-Gruppe mindestens eine i.v. Antibiose während der 48 Wochen Behandlungsperiode neu begonnen wurde. <i>Tabelle 1: Antibiose bei Baseline der Studie VX08-770-102 und während der Studie</i> <table> <tr> <th></th><th>Ivacaftor n (%)</th><th>Placebo n (%)</th></tr> <tr> <td>Antibiose¹ bei Baseline</td><td>N = 83</td><td>N = 78</td></tr> <tr> <td>Patienten mit 0 fortgeführten Antibiotika</td><td>21 (25,3)</td><td>15 (19,2)</td></tr> <tr> <td>Patienten mit 1 fortgeführten Antibiotikum</td><td>41 (49,4)</td><td>35 (44,9)</td></tr> <tr> <td>Patienten mit ≥ 2 fortgeführten Antibiotika</td><td>21 (25,3)</td><td>28 (35,9)</td></tr> <tr> <td>Antibiose¹ zwischen Baseline und Woche 48</td><td>N = 83</td><td>N = 78</td></tr> <tr> <td>Patienten mit 0 Antibiotika</td><td>5 (6,0)</td><td>1 (1,3)</td></tr> <tr> <td>Patienten mit 1-3 Antibiotika</td><td>45 (54,2)</td><td>20 (25,6)</td></tr> <tr> <td>Patienten mit ≥ 4 Antibiotika</td><td>33 (39,8)</td><td>57 (73,1)</td></tr> </table>		Ivacaftor n (%)	Placebo n (%)	Antibiose¹ bei Baseline	N = 83	N = 78	Patienten mit 0 fortgeführten Antibiotika	21 (25,3)	15 (19,2)	Patienten mit 1 fortgeführten Antibiotikum	41 (49,4)	35 (44,9)	Patienten mit ≥ 2 fortgeführten Antibiotika	21 (25,3)	28 (35,9)	Antibiose¹ zwischen Baseline und Woche 48	N = 83	N = 78	Patienten mit 0 Antibiotika	5 (6,0)	1 (1,3)	Patienten mit 1-3 Antibiotika	45 (54,2)	20 (25,6)	Patienten mit ≥ 4 Antibiotika	33 (39,8)	57 (73,1)		
	Ivacaftor n (%)	Placebo n (%)																											
Antibiose¹ bei Baseline	N = 83	N = 78																											
Patienten mit 0 fortgeführten Antibiotika	21 (25,3)	15 (19,2)																											
Patienten mit 1 fortgeführten Antibiotikum	41 (49,4)	35 (44,9)																											
Patienten mit ≥ 2 fortgeführten Antibiotika	21 (25,3)	28 (35,9)																											
Antibiose¹ zwischen Baseline und Woche 48	N = 83	N = 78																											
Patienten mit 0 Antibiotika	5 (6,0)	1 (1,3)																											
Patienten mit 1-3 Antibiotika	45 (54,2)	20 (25,6)																											
Patienten mit ≥ 4 Antibiotika	33 (39,8)	57 (73,1)																											

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
i.v. Antibiose² zwischen Baseline und Woche 48	N = 83	N = 78	
Patienten mit 0 i.v. Antibiotika	60 (72,3)	41 (52,6)	
Patienten mit 1 i.v. Antibiotika	4 (4,8)	6 (7,7)	
Patienten mit ≥ 2 i.v. Antibiotika	19 (22,9)	31 (39,7)	
¹ Antibiose ist definiert als alle Medikamente mit einem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Code (ATC) Ebene 2-Terminus 'Antibiotika zur systemischen Anwendung' und 'Mittel gegen Mykobakterien'. Antibiotika für diese Auswertung sind alle mit einer der folgenden Applikationsformen: intramuskulär, intravenös (i.v.), i.v. Bolus-Injektion, nasal, oral oder inhalativ. ² i.v. Antibiose ist definiert als Antibiose, die i.v. oder per i.v. Bolus verabreicht wurde. Quelle: [94]			
Die in			
Tabelle 2 dargestellten Daten der Studie VX08-770-103 zeigen, dass 96,2% (Placebo) bzw. 100,0% (Ivacaftor) der Patienten mindestens ein systemisch wirksames (d. h. oral, inhalativ oder parenteral appliziertes) Antibiotikaregime während der 48 Wochen Behandlungsperiode erhalten haben. Während der Studie stieg auch der Anteil der Patienten mit Bedarf für 4 oder mehr systemisch wirksame Antibiotika auf 42,3% der Patienten in der Placebo-Gruppe und 42,3% in der Ivacaftor-Gruppe. Die Analyse der Applikationsroute zeigt, dass bei 30,8% der Patienten in der Placebo-Gruppe und bei 19,2% der Patienten in der Ivacaftor-Gruppe mehr als			

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																					
eine i.v. Antibiose während der 48 Wochen Behandlungsperiode neu begonnen wurde. <i>Tabelle 2: Antibiose bei Baseline der Studie VX08-770-103 und während der Studie</i> <table> <tr> <th></th><th>Ivacaftor n (%)</th><th>Placebo n (%)</th></tr> <tr> <td>Antibiose¹ bei Baseline</td><td>N = 26</td><td>N = 26</td></tr> <tr> <td>Patienten mit 0 fortgeführten Antibiotika</td><td>12 (46,2)</td><td>8 (30,8)</td></tr> <tr> <td>Patienten mit 1 fortgeführten Antibiotikum</td><td>9 (34,6)</td><td>13 (50,0)</td></tr> <tr> <td>Patienten mit ≥ 2 fortgeführten Antibiotika</td><td>5 (19,2)</td><td>5 (19,2)</td></tr> <tr> <td>Antibiose¹ zwischen Baseline und Woche 48</td><td>N = 26</td><td>N = 26</td></tr> <tr> <td>Patienten mit 0 Antibiotika</td><td>0</td><td>1 (3,8)</td></tr> <tr> <td>Patienten mit 1-3 Antibiotika</td><td>15 (57,7)</td><td>14 (53,8)</td></tr> <tr> <td>Patienten mit ≥ 4 Antibiotika</td><td>11 (42,3)</td><td>11 (42,3)</td></tr> <tr> <td>Antibiose² zwischen Baseline und Woche 48</td><td>N = 26</td><td>N = 26</td></tr> <tr> <td>Patienten mit 0 i.v. Antibiotika</td><td>21 (80,8)</td><td>18 (69,2)</td></tr> <tr> <td>Patienten mit 1 i.v. Antibiotika</td><td>0</td><td>0</td></tr> </table>		Ivacaftor n (%)	Placebo n (%)	Antibiose¹ bei Baseline	N = 26	N = 26	Patienten mit 0 fortgeführten Antibiotika	12 (46,2)	8 (30,8)	Patienten mit 1 fortgeführten Antibiotikum	9 (34,6)	13 (50,0)	Patienten mit ≥ 2 fortgeführten Antibiotika	5 (19,2)	5 (19,2)	Antibiose¹ zwischen Baseline und Woche 48	N = 26	N = 26	Patienten mit 0 Antibiotika	0	1 (3,8)	Patienten mit 1-3 Antibiotika	15 (57,7)	14 (53,8)	Patienten mit ≥ 4 Antibiotika	11 (42,3)	11 (42,3)	Antibiose² zwischen Baseline und Woche 48	N = 26	N = 26	Patienten mit 0 i.v. Antibiotika	21 (80,8)	18 (69,2)	Patienten mit 1 i.v. Antibiotika	0	0		
	Ivacaftor n (%)	Placebo n (%)																																				
Antibiose¹ bei Baseline	N = 26	N = 26																																				
Patienten mit 0 fortgeführten Antibiotika	12 (46,2)	8 (30,8)																																				
Patienten mit 1 fortgeführten Antibiotikum	9 (34,6)	13 (50,0)																																				
Patienten mit ≥ 2 fortgeführten Antibiotika	5 (19,2)	5 (19,2)																																				
Antibiose¹ zwischen Baseline und Woche 48	N = 26	N = 26																																				
Patienten mit 0 Antibiotika	0	1 (3,8)																																				
Patienten mit 1-3 Antibiotika	15 (57,7)	14 (53,8)																																				
Patienten mit ≥ 4 Antibiotika	11 (42,3)	11 (42,3)																																				
Antibiose² zwischen Baseline und Woche 48	N = 26	N = 26																																				
Patienten mit 0 i.v. Antibiotika	21 (80,8)	18 (69,2)																																				
Patienten mit 1 i.v. Antibiotika	0	0																																				

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
Patienten mit ≥ 2 i.v. Antibiotika	5 (19,2)	8 (30,8)																
¹ Antibiose ist definiert als alle Medikamente mit einem ATC Ebene 2-Terminus 'Antibiotika zur systemischen Anwendung' und 'Mittel gegen Mykobakterien'. Antibiotika für diese Auswertung sind alle mit einer der folgenden Applikationsformen: intramuskulär, intravenös (i.v.), i.v. Bolus-Injektion, nasal, oral oder inhalativ. ² i.v. Antibiose ist definiert als Antibiose, die i.v. oder per i.v. Bolus verabreicht wurde. Quelle: [95] Die in Tabelle 3 dargestellten Daten der Studie VX11-770-108 zeigen, dass 70,0% (Ivacaftor 50 mg) bzw. 91,7% (Ivacaftor 75 mg) der Patienten unter Ivacaftor-Therapie mindestens ein systemisch wirksames (d. h. oral, inhalativ oder parenteral appliziertes) Antibiotikaregime während der 24 Wochen Behandlungsperiode erhalten haben. Während der Studie wurde auch ein Anstieg der Anzahl von Patienten gesehen, die Antibiotika einnahmen bzw. bei denen ein Bedarf für 4 oder mehr systemisch wirksame Antibiotika gesehen wurde. Die Analyse der Applikationsroute zeigt, dass bei keinem Patienten i.v. Antibiosen während der 24 Wochen Behandlungsperiode neu begonnen wurden. <i>Tabelle 3: Antibiose bei Baseline der Studie VX11-770-108 und während der Studie neu begonnene Antibiose</i> <table><tr><th></th><th>Ivacaftor 50 mg n (%)</th><th>Ivacaftor 75 mg n (%)</th></tr><tr><td>Antibiose¹ bei Baseline</td><td>N = 10</td><td>N = 24</td></tr><tr><td>Patienten mit 0 fortgeführten Antibiotika</td><td>6 (60,0)</td><td>16 (66,7)</td></tr><tr><td>Patienten mit 1 fortgeführten Antibiotikum</td><td>3 (30,0)</td><td>7 (29,2)</td></tr><tr><td>Patienten mit ≥ 2 fortgeführten Antibiotika</td><td>1 (10,0)</td><td>1 (4,2)</td></tr></table>				Ivacaftor 50 mg n (%)	Ivacaftor 75 mg n (%)	Antibiose¹ bei Baseline	N = 10	N = 24	Patienten mit 0 fortgeführten Antibiotika	6 (60,0)	16 (66,7)	Patienten mit 1 fortgeführten Antibiotikum	3 (30,0)	7 (29,2)	Patienten mit ≥ 2 fortgeführten Antibiotika	1 (10,0)	1 (4,2)	
	Ivacaftor 50 mg n (%)	Ivacaftor 75 mg n (%)																
Antibiose¹ bei Baseline	N = 10	N = 24																
Patienten mit 0 fortgeführten Antibiotika	6 (60,0)	16 (66,7)																
Patienten mit 1 fortgeführten Antibiotikum	3 (30,0)	7 (29,2)																
Patienten mit ≥ 2 fortgeführten Antibiotika	1 (10,0)	1 (4,2)																

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Antibiose¹ zwischen Baseline und Woche 24	N = 10	N = 24	
Patienten mit 0 Antibiotika	3 (30,0)	2 (8,3)	
Patienten mit 1-3 Antibiotika	4 (40,0)	20 (83,3)	
Patienten mit ≥ 4 Antibiotika	3 (30,0)	2 (8,3)	
i.v. Antibiose² zwischen Baseline und Woche 24	N = 10	N = 24	
Patienten mit 0 i.v. Antibiotika	10 (100,0)	24 (100,0)	
Patienten mit 1 i.v. Antibiotika	0	0	
Patienten mit ≥ 2 i.v. Antibiotika	0	0	
¹ Antibiose ist definiert als alle Medikamente mit einem ATC Ebene 2-Terminus 'Antibiotika zur systemischen Anwendung' und 'Mittel gegen Mykobakterien'. Antibiotika für diese Auswertung sind alle mit einer der folgenden Applikationsformen: intramuskulär, intravenös (i.v.), i.v. Bolus-Injektion, nasal, oral oder inhalativ. ² i.v. Antibiose ist definiert als Antibiose, die i.v. oder per i.v. Bolus verabreicht wurde. Quelle: [96]			
Die in Tabelle 4 dargestellten Daten der Studie VX15-770-124, Kohorte 5 (Kinder ab 12 bis <24 Monate, Part B) zeigen, dass bei 73,7% (Ivacaftor) der Patienten mindestens ein systemisch wirksames (d. h. oral, inhalativ oder parenteral appliziertes) Antibiotikaregime während der 24 Wochen			

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
Behandlungsperiode gegeben wurde. Während der Studie wurde auch ein Anstieg der Anzahl von Patienten gesehen, die Antibiotika einnahmen; ein Patient erhielt 4 oder mehr systemisch wirksame Antibiotika während der Studie. Die Analyse der Applikationsroute zeigt, dass bei 15,8% der Patienten eine oder mehr i.v. Antibiosen während der 24 Wochen Behandlungsperiode neu begonnen wurden. <i>Tabelle 4: Antibiose bei Baseline der Studie VX15-770-124 (Kohorte 5) und während der Studie neu begonnene Antibiose</i> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Ivacaftor 50 mg n (%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Antibiose¹ bei Baseline</td><td>N = 19</td></tr> <tr> <td>Patienten mit 0 fortgeführten Antibiotika</td><td>14 (73,7)</td></tr> <tr> <td>Patienten mit 1 fortgeführten Antibiotikum</td><td>5 (26,3)</td></tr> <tr> <td>Patienten mit ≥ 2 fortgeführten Antibiotika</td><td>0</td></tr> <tr> <td>Antibiose¹ zwischen Baseline und Woche 24</td><td>N = 19</td></tr> <tr> <td>Patienten mit 0 Antibiotika</td><td>5 (26,3)</td></tr> <tr> <td>Patienten mit 1-3 Antibiotika</td><td>13 (68,4)</td></tr> <tr> <td>Patienten mit ≥ 4 Antibiotika</td><td>1 (5,3)</td></tr> </tbody> </table>		Ivacaftor 50 mg n (%)	Antibiose¹ bei Baseline	N = 19	Patienten mit 0 fortgeführten Antibiotika	14 (73,7)	Patienten mit 1 fortgeführten Antibiotikum	5 (26,3)	Patienten mit ≥ 2 fortgeführten Antibiotika	0	Antibiose¹ zwischen Baseline und Woche 24	N = 19	Patienten mit 0 Antibiotika	5 (26,3)	Patienten mit 1-3 Antibiotika	13 (68,4)	Patienten mit ≥ 4 Antibiotika	1 (5,3)	
	Ivacaftor 50 mg n (%)																		
Antibiose¹ bei Baseline	N = 19																		
Patienten mit 0 fortgeführten Antibiotika	14 (73,7)																		
Patienten mit 1 fortgeführten Antibiotikum	5 (26,3)																		
Patienten mit ≥ 2 fortgeführten Antibiotika	0																		
Antibiose¹ zwischen Baseline und Woche 24	N = 19																		
Patienten mit 0 Antibiotika	5 (26,3)																		
Patienten mit 1-3 Antibiotika	13 (68,4)																		
Patienten mit ≥ 4 Antibiotika	1 (5,3)																		

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<table><tr><td>i.v. Antibiose² zwischen Baseline und Woche 24</td><td>N = 19</td></tr><tr><td>Patienten mit 0 i.v. Antibiotika</td><td>16 (84,2)</td></tr><tr><td>Patienten mit 1 i.v. Antibiotika</td><td>2 (10,5)</td></tr><tr><td>Patienten mit ≥ 2 i.v. Antibiotika</td><td>1 (5,3)</td></tr></table> ¹ Antibiose ist definiert als alle Medikamente mit einem ATC Ebene 2-Terminus 'Antibiotika zur systemischen Anwendung' und 'Mittel gegen Mykobakterien'. Antibiotika für diese Auswertung sind alle mit einer der folgenden Applikationsformen: intramuskulär, intravenös (i.v.), i.v. Bolus-Injektion, nasal, oral oder inhalativ. ² i.v. Antibiose ist definiert als Antibiose, die i.v. oder per i.v. Bolus verabreicht wurde. Quelle: [97] Aus der Sicht von Vertex zeigen diese Daten das hohe Ausmaß der Individualisierung der Begleittherapie, insbesondere der Antibiose bei Patienten ab 1 Jahr. Die Daten zeigen ebenfalls, dass eine individualisierte Anpassung im Sinne einer bestmöglichen symptomatischen Behandlung im Rahmen aller Studien möglich war und rege praktiziert wurde. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> In der Folge dieser Argumente und zusätzlichen Auswertungen sieht Vertex die vom G-BA benannte zVT im Rahmen der für die AWG A-E relevanten Studien als adäquat umgesetzt.	i.v. Antibiose² zwischen Baseline und Woche 24	N = 19	Patienten mit 0 i.v. Antibiotika	16 (84,2)	Patienten mit 1 i.v. Antibiotika	2 (10,5)	Patienten mit ≥ 2 i.v. Antibiotika	1 (5,3)		
i.v. Antibiose² zwischen Baseline und Woche 24	N = 19									
Patienten mit 0 i.v. Antibiotika	16 (84,2)									
Patienten mit 1 i.v. Antibiotika	2 (10,5)									
Patienten mit ≥ 2 i.v. Antibiotika	1 (5,3)									
Das IQWiG hält in seiner Dossier-Bewertung (zur Anzahl der Patienten und den Kosten für die Gesetzliche Krankenversicherung [GKV]) die Angabe von Vertex zur Zahl der Patienten in der GKV-		Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (15. August 2019) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach								

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zielpopulation für unterschätzt. Diese Aussage steht nicht mit den verfügbaren Angaben aus dem deutschen und dem europäischen Mukoviszidose-Patientenregister in Übereinstimmung. In der Herleitung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation ist Vertex sowohl für die vorliegenden Neubewertungen als auch für die Indikationserweiterung von den zum Dossier-Einreichungsdatum aktuell publizierten Angaben des deutschen Mukoviszidose-Registers [98] ausgegangen. Darin sind 6.106 Patienten berichtet, die im Berichtsjahr 2017 wenigstens einmalig dokumentiert wurden und für die auch eine Einwilligungserklärung vorliegt. Das IQWiG legt jedoch 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. [99], es wird dort keine Quelle dafür angegeben und diese Angabe erschien in den Registerberichten des Mukoviszidose e.V. zuletzt für das Berichtsjahr 2012 [65], 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 [100]. 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 [65], war bereits deswegen von einer zu erwartenden Reduktion der tatsächlichen Patientenzahl für die überarbeitete Datenbank auszugehen. Dies auch deshalb, da andererseits die Zahl der	§ 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose 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. 8.000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen⁵. Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6.106 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat (8.042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt). Die vom pharmazeutischen Unternehmer errechnete Anzahl von 3 Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt insbesondere daher in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Eigene Berechnungen des IQWiGs unter Verwendung der folgenden vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Anteilswerte für die Mutationen ergeben 5 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

⁵ <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
Patienten, die mindestens einmal im jeweiligen Berichtsjahr in einem der CF-Einrichtungen vorstellig geworden waren, sehr plausibel über die Jahre 2013 bis 2018 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 5 im Überblick für die Berichtsjahre 2013 bis 2018 (Veröffentlichungsdatum jeweils ein Jahr später, d. h. Intervall der Veröffentlichungen 2016 bis 2019) dargestellt. Tabelle 5: Patientenzahl des Mukoviszidose-Registers 2013 – 2018 (Patienten mit mindestens einmal jährlichem Kontakt zur CF-Einrichtung) <table> <tr> <th>Jahr (Datenstand)</th><th>Patienten mit Dokumentation</th></tr> <tr> <td>2012</td><td>5.111</td></tr> <tr> <td>2013</td><td>5.101</td></tr> <tr> <td>2014</td><td>5.187</td></tr> <tr> <td>2015</td><td>5.331</td></tr> <tr> <td>2016</td><td>5.720</td></tr> </table>	Jahr (Datenstand)	Patienten mit Dokumentation	2012	5.111	2013	5.101	2014	5.187	2015	5.331	2016	5.720	
Jahr (Datenstand)	Patienten mit Dokumentation												
2012	5.111												
2013	5.101												
2014	5.187												
2015	5.331												
2016	5.720												

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2017	6.106	
2018	6.340	
Quellen: [11, 98, 100-103]		
Auch in den Angaben, die der Mukoviszidose e.V. an das ECFS-Register 2019 weitergemeldet hat, erscheinen maximal 6.119 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) [104]. Die geringfügige Abweichung von 13 Patienten zwischen den im deutschen Registerbericht für das Jahr 2017, erschienen Ende November 2018 [98], berichteten 6.106 Patienten und den 6.119 Patienten, die im ECFS-Register beim Stand „Juli 2019“ bekannt sind, erklärt sich aus den unterschiedlichen Datenständen zum jeweiligen Meldezeitpunkt. 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. 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.		

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Anmerkung: In dem seit der Dossiereinreichung verfügbar gewordenen Registerbericht für 2018 (publiziert Ende November 2019 [11]) wird analog eine Zahl von 6.340 Patienten genannt. Die von Vertex im Dossier bereits angegebene extrapolierte Patientenzahl für 2018 entsprach mit geschätzten 6.421 diesem (zu dem Zeitpunkt noch unbekannten) tatsächlichen Wert bereits sehr gut, was die Plausibilität der in den Modulen 3 A bis E des Nutzendossiers dargestellten Entwicklung der Patientenzahl für die kommenden 5 Jahre unterstützt. 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 in den Modulen 3A-E der Nutzendossiers verwendet und begründet wurde.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
AWG B S. 10 ff; S. 39 ff.	Anmerkung: Die eingeschlossene Studie VX12-770-111 ist aufgrund der nur 8-wöchigen Behandlungsphase nicht für eine Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet der CF geeignet. Zudem sind die ergänzend dargestellten Langzeitergebnisse aus Studien mit Patienten mit G551D-Gating-Mutationen nicht ausreichend, ähnlich zu den im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG B) relevanten Mutationen (nicht-G551D-Gating-Mutationen) um die Ergebnisse zu vergleichen. Bei der Studie VX12-770-111 handelt es sich um eine zweiteilige, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Crossover-Studie (Teil 1) mit einer offenen Behandlungsphase (Teil 2). Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde vorrangig der erste Studienteil betrachtet, weil nur in diesem ein Komparator zum Einsatz kam. Unter der 8-wöchigen Ivacaftor-Therapie konnten bei Patienten mit CF ab 6 Jahren, bei denen eine nicht-G551D-Gating-Mutation (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) vorliegt, substanzielle und statistisch signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion (FEV₁%) und des altersentsprechenden Gewichts im Vergleich zur alleinigen BSC gezeigt werden. Es ist aufgrund der signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion und der Gewichtszunahme von einer Verbesserung	Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 12 bis <24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Morbiditätsrisiken unter der Therapie mit Ivacaftor im Vergleich mit BSC auszugehen. Hinzu kommt eine Verringerung der Chloridkonzentration im Schweiß. Außerdem führt die Behandlung mit Ivacaftor zu klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserungen der Lebensqualität, erhoben anhand der Domäne „Atmungssystem“ im Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) Fragebogen gegenüber der alleinigen BSC bei einer guten Verträglichkeit der Ivacaftor-Therapie über den gesamten Studienverlauf. Auch die europäische Zulassung im Jahr 2014 basierte auf dem 1. Teil der Studie VX12-770-111. Die EMA sah die 8-wöchige Behandlungsdauer als ausreichend an, um einen Behandlungseffekt unter Ivacaftor-Therapie und ein Ansprechen in einem extrem seltenen Patientenkollektiv nachzuweisen. Post-hoc-Analysen, die in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 bei Patienten mit einer G551D-Gating-Mutation durchgeführt wurden, deuteten laut EMA darauf hin, dass die Mehrheit der Patienten, die in Woche 8 auf Ivacaftor ansprechen, diese Verbesserung auch über 24 Wochen beibehalten [105]. Dies wurde von der EMA zu diesem Zeitpunkt auch für Patienten mit einer Nicht-G551D-Gating-Mutation erwartet [105] und bestätigte sich schließlich durch die Ergebnisse des 2. Teils der Studie VX12-770-111 [17]. Auch das in der 8-wöchigen Behandlungsphase gezeigte Sicherheitsprofil stand laut EMA im Einklang mit dem für Patienten mit einer G551D-Gating-Mutation bekannten Sicherheitsprofil [105] und bestätigte sich ebenfalls in der	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Open-Label-Extension-Phase der Studie VX12-770-111 sowie den Langzeitdaten der Rollover-Studie VX12-770-112 [17, 31]. Analog zur Einschätzung der EMA hält auch Vertex die 8 Wochen-Daten für aussagekräftig und bewertungsrelevant. Ergänzend wurden, um die bereits nach 8 Wochen gezeigte Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor über einen längeren Zeitraum darzustellen, Langzeitdaten aus der Studie VX12-770-111 nach 24 Wochen (Behandlungssequenz 2 Teil 1 + offene Behandlungsphase Teil 2) sowie aus der Rollover-Studie VX12-770-112 im Dossier präsentiert. Bei der Rollover-Studie VX12-770-112 handelt es sich um eine multizentrische, nicht randomisierte, zweiarmige, Open-label Phase-III-Studie, die durchgeführt wurde, um die Sicherheit der Langzeitbehandlung mit Ivacaftor in Patienten mit CF ab 6 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R im CFTR-Gen vorliegt, nachzuweisen. Die Studie beinhaltet zwei Behandlungsarme, einen Ivacaftor-Arm und einen Beobachtungsarm, in dem die Patienten kein Prüfpräparat erhielten. Der Beobachtungsarm diente lediglich der Überprüfung der Sicherheit, es wurden bei diesen Patienten keine Wirksamkeitsendpunkte erhoben. Die Studiendauer betrug insgesamt 104 Wochen ($\pm$ 4 Wochen) [31]. Die Langzeitdaten der Studien VX12-770-111 (24 Wochen) und VX12-770-112 (104 Wochen) unterstreichen die bereits nach acht	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wochen zeigten Vorteile der Ivacaftor-Therapie hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit, Lebensqualität und Verträglichkeit. Nach 24-Wochen Ivacaftor-Therapie wurde mit einer Differenz von 13,53 Prozentpunkten gegenüber der Baseline ein nochmaliger deutlicher Gewinn an Lungenfunktion beobachtet (gemessen mit dem FEV₁%) bei gleichbleibendem Körpergewicht und stabilem Schweißchlorid-Wert. Auch über den gesamten Behandlungszeitraum von 104 Wochen blieben die Werte auf einem vergleichbar hohen Niveau. In der Studie VX12-770-111 zeigte sich hinsichtlich der Exazerbationen nach 24 Wochen sogar eine deutliche Reduktion im Vergleich zum ersten Teil der Studie. Diese unter Ivacaftor-Therapie erreichten positiven Effekte wirkten sich ebenfalls dauerhaft auf die Lebensqualität der Patienten aus. Sowohl nach 8-wöchiger Therapie als auch bei Betrachtung der Langzeitdaten nach 24 Wochen bzw. 104 Wochen zeigte sich unter Ivacaftor-Therapie einer Verbesserung der Lebensqualität in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und Symptomatik bei CF. Zudem verdeutlichen die Langzeitdaten der Studie VX12-770-111 und der Rollover-Studie VX12-770-112 das anhaltend gute Sicherheitsprofil von Ivacaftor bei einer Langzeitbehandlung [17, 31]. Diese Ergebnisse werden auch durch die im Rahmen der Registerstudie in den USA und in Großbritannien gezeigten Effekte der Ivacaftor-Therapie untermauert (siehe Abschnitt Registerstudie).	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	Zudem können anhand der in Tabelle 6 dargestellten Daten die Ergebnisse der 8-wöchigen Behandlung bei Kindern ab 6 bis 11 Jahren der Studien VX08-770-103 (G551D-Gating-Mutation) und VX12-770-111 (nicht-G551D-Gating-Mutation) miteinander verglichen werden. Es zeigen sich in beiden Studien bereits innerhalb der 8-wöchigen Behandlungsphase vergleichbare positive Effekte der Ivacaftor-Therapie, unabhängig von der zugrundeliegenden Gating-Mutation. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Mehrheit der Patienten, die in Woche 8 auf Ivacaftor ansprechen, diese Verbesserung auch über 24 Wochen beibehalten. <i>Tabelle 6: Veränderungen der Lungenfunktion nach 8 Wochen</i> <table border="1" data-bbox="291 976 1182 1262"> <thead> <tr> <th>Absolute Veränderung gegenüber Baseline an Woche 8</th><th>Ivacaftor (FEV1%)</th><th>Placebo (FEV1%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Studie VX12-770-111 (N=37, N=37)</td><td>7,24</td><td>-5,87</td></tr> <tr> <td>Studie VX08-770-103 (N=26, N=24)</td><td>11,84</td><td>-1,56</td></tr> </tbody> </table> Quellen: [16, 17] Folglich wird aufgrund der hohen Qualität und Evidenz der Studie VX12-770-111 sowie der ergänzend dargestellten anhaltenden	Absolute Veränderung gegenüber Baseline an Woche 8	Ivacaftor (FEV1%)	Placebo (FEV1%)	Studie VX12-770-111 (N=37, N=37)	7,24	-5,87	Studie VX08-770-103 (N=26, N=24)	11,84	-1,56	
Absolute Veränderung gegenüber Baseline an Woche 8	Ivacaftor (FEV1%)	Placebo (FEV1%)									
Studie VX12-770-111 (N=37, N=37)	7,24	-5,87									
Studie VX08-770-103 (N=26, N=24)	11,84	-1,56									

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	positiven Langzeiteffekte unter einer Ivacaftor-Therapie, bei einem anhaltend guten Sicherheitsprofil, die Datenlage für die Beweisführung eines Zusatznutzens als ausreichend betrachtet. Eine Übertragung der Evidenz auf die jüngeren Populationen in den AWG C und E ist somit ebenfalls möglich. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aufgrund der hohen Qualität und Evidenz der Studie VX12-770-111 sowie der ergänzend gezeigten anhaltenden Langzeiteffekte unter Ivacaftor-Therapie wird die Datenlage für die Beweisführung für einen Zusatznutzen als ausreichend betrachtet. Insgesamt wird die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der BSC als hoch bewertet, welches sich in einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen niederschlägt. Eine Übertragung der gezeigten Evidenz auf die Populationen in den AWG C und E ist somit möglich und kann für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.	[...] Die Effekte einer Ivacaftor-Behandlung bei Patienten ab 6 Jahren mit diversen nicht-G551D Gating-Mutationen¹ wurde in einer 8-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten Cross-over Studie (111) untersucht. Gegenüber BSC zeigten sich Vorteile im FEV1% sowie in den Domänen Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung des Fragebogens CFQ-R bei Patienten ab 14 Jahren. In der Studie 111 konnte auch für den BMI z-Score ein Vorteil von Ivacaftor gegenüber BSC gezeigt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Da die 8-wöchige Studiendauer zur Beurteilung der Nachhaltigkeit patientenrelevanter Endpunkte zu kurz ist, werden die

¹ G178R, S549N, S549R, G551S, G970R (nicht zugelassen), G1244E, S1251N, S1255P, G1349D.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Feststellungen der Zulassungsbehörde EMA² berücksichtigt, in denen von einer hinreichenden Übereinstimmung der Daten zwischen Woche 8 in Studie 111 und Woche 24 in den Studien 102 und 103 ausgegangen wird. Im Hinblick auf die festgestellten positiven Effekte bei Patienten mit einer <i>G551D</i>-Mutation (Studie 102 und 103) und unter der Annahme, dass in beiden Populationen (Patienten mit diversen nicht-<i>G551D</i> Mutationen und Patienten mit einer <i>G551D</i>-Mutation) vergleichbare Wirkungen durch eine Ivacaftor-Behandlung erzielt werden, wird der festgestellte Zusatznutzen von Ivacaftor bei der Behandlung von Patienten mit einer <i>G551D</i>-Mutation ab 12 Jahren bei der Bewertung der Patienten mit diversen nicht-<i>G551D</i>-Gating-Mutationen zusätzlich berücksichtigt. Es kann dadurch ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber BSC bei Patienten ab 6 Jahren mit diversen nicht <i>G551D</i>-Gating-Mutationen abgeleitet werden (für weitere Ausführungen wird auf das Nutzenbewertungsverfahren zu dieser Patientenpopulation verwiesen). Die Übertragbarkeit dieses Zusatznutzen ist auf Basis der vorher dargelegten Argumentation auf jüngere Patienten - in der vorliegenden Nutzenbewertung die 12 bis < 24 Monate alten Kinder - mit zystischer Fibrose und gleichen Gating-Mutationen sachgerecht.

² Assessment Report; EMEA/H/C/002494/II/0009 vom 26. Juni 2014

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
AWG B S. 15	Anmerkung: Bei der Studie VX12-770-111 handelt es sich um eine 2-teilige Studie. Teil 1 besteht aus einem randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Cross-over-Design, in dem eine 8-wöchige Behandlung mit Ivacaftor gegenüber Placebo verglichen wird. Das IQWiG merkt an, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) sich nicht ausreichend dazu äußert, inwieweit Carry-over-Effekte und Periodeneffekte angemessen berücksichtigt wurden. Wie vom IQWiG erläutert, ermöglicht ein Cross-over-Design den intraindividuellen Vergleich einer Prüfintervention mit einer Kontrolltherapie, da alle Patienten beide Therapien erhalten. Bei einer seltenen Erkrankung wie der CF ist ein Cross-over-Design eine Möglichkeit auch mit geringeren Fallzahlen eine Power zu erreichen, die im Parallelgruppen-Design nur mit höheren Fallzahlen erreicht werden könnte. Zur Beurteilung möglicher Carry-over-Effekte wurden Behandlungsablauf und Behandlungszeitraum in die Mixed Model for Repeated Measurements (MMRM)-Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts einbezogen. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden keine signifikanten Effekte der	Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 12 bis <24 Monate, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlungssequenz oder des Behandlungszeitraums beobachtet, so dass kein Übertragungseffekt vorliegt. Eine supportive MMRM-Analyse basierend auf den Daten des 1. Behandlungszeitraums (Treatment Period 1) wurde durchgeführt, um zu untersuchen, ob Carry-over-Effekte zwischen dem 1. und dem 2. Behandlungszeitraum erkennbar sind. Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 11-4 des Studienberichts dargestellt und stimmen mit den Ergebnissen der Primäranalyse überein [17]. Es zeigt sich, dass die absolute Veränderung gegenüber dem Baseline-Wert von FEV₁% während der Behandlung mit Ivacaftor größer war als während der Behandlung mit Placebo, mit einer statistisch signifikanten Behandlungs-Differenz von 8,23 Prozentpunkten (95%-Konfidenzintervall [KI] [2,50; 13,96]; p=0,0061). Der Behandlungsunterschied (KI) in Behandlungszeitraum 1 war ähnlich groß wie bei der Primäranalyse, basierend auf dem Full Analysis Set (FAS) (10,68 Prozentpunkte [7,25; 14,10]), was auf fehlende Carry-over-Effekte hinweist [17]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Mögliche Carry-over-Effekte wurden aus Sicht von Vertex angemessen berücksichtigt. Aufgrund der durchgeführten MMRM-Analyse, kann davon ausgegangen werden, dass Carry-over-Effekte als vernachlässigbar angesehen werden können und somit nicht in die Bewertung des Verzerrungspotenzials einfließen sollten.	

Literaturverzeichnis

1. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. BMJ. 2007;335:1255-9.
2. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet. 2009;373:1891-904.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.
4. Cystic Fibrosis Trust. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. Third edition. 2017.
5. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. J Cyst Fibros. 2014;13 Suppl 1:S23-42.
6. Konstan MW, VanDevanter DR, Rasouliyan L, Pasta DJ, Yegin A, Morgan WJ, et al. Trends in the use of routine therapies in cystic fibrosis: 1995-2005. Pediatr Pulmonol. 2010;45:1167-72.
7. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. J Cyst Fibros. 2008;8(2):91-6.
8. Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry - 2017 Annual Data Report. 2018.
9. Cystic Fibrosis Foundation. 2017 Patient Registry - Annual Data Report. 2018.
10. Cystic Fibrosis Trust. UK Cystic Fibrosis Registry - Annual Data Report 2017. 2018.
11. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019.
12. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 150 mg Filmtabletten. Stand: April 2019.
13. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 50 mg/75 mg Granulat im Beutel. Stand: April 2019.
14. Naehrig S, Chao CM, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(33-34):564-74.
15. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Protocol VX08-770-102. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VX-770 in Subjects with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation 2011.
16. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Protocol VX08-770-103. A Phase 3, 2-Part, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of VX-770 in Subjects Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation 2012.
17. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Protocol VX12-770-111. A Phase 3, Two-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Crossover Study With an Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have a Non-G551D-CFTR Gating Mutation. Version 2.0. 2014.
18. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013.
19. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. 2009.

20. Vertex Pharmaceuticals Inc. Interim Analysis Report. Study VX15-770-124. A Phase 3, 2-Part, Open-label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Less Than 24 Months of Age at Treatment Initiation and Have a CFTR Gating Mutation. Analysis of Subjects 12 to <24 Months of Age (Cohorts 1 and 5) 2018.
21. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Protocol Study VX11-770-108. A Phase 3, 2-Part, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are 2 Through 5 Years of Age and Have a CFTR Gating Mutation) 2014.
22. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Protocol Study VX11-770-109. A Phase 3, 2-arm, Roll-over Study to Evaluate the Long-term Safety and Pharmacodynamics of Ivacaftor Treatment in Pediatric Subjects With Cystic Fibrosis and a CFTR Gating Mutation 2016.
23. Borowitz D, Baker SS, Duffy L, Baker RD, Fitzpatrick L, Gyamfi J, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. J Pediatr. 2004;145:322-6.
24. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) - Modul 4 E - Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und 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. 2019.
25. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Protocol Study VX11-770-110. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Have the R117H-CFTR Mutation 2014.
26. Bessonova L, Volkova N, Higgins M, Bengtsson L, Tian S, Simard C, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. Thorax. 2018;0:1-10.
27. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018;17(2):153-78.
28. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griesse M, Konstan MW, Wainwright C, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). Lancet Respir Med. 2014;2(11):902-10.
29. Mukoviszidose e.V. Langzeitdaten der Behandlung mit Ivacaftor. 2014. Verfügbar unter: <https://www.muko.info/einzelansicht/news/News/detail/langzeitdaten-der-behandlung-mit-ivacaftor/>. [Zugriff am: 16.12.2019]
30. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2015;3(7):524-33.
31. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Protocol VX12-770-112. A Phase 3, Two-Arm, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-Term Ivacaftor Treatment in Subjects 6 Years of Age and Older with Cystic Fibrosis and a Non-G551D CFTR Mutation. Version 1.1. 2016.
32. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Protocol VX08-770-105. An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of VX-770 in Subjects With Cystic Fibrosis 2013.

33. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros*. 2019.
34. Carlyle BE, Borowitz DS, Glick PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg*. 2012;47(4):772-81.
35. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1663-72.
36. 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.
37. Leeuwen L, Fitzgerald DA, Gaskin KJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(1):69-74.
38. 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.
39. Kirwan L, Fletcher G, Harrington M, Jeleniewska P, Zhou S, Casserly B, et al. Longitudinal Trends in Real-World Outcomes after Initiation of Ivacaftor. A Cohort Study from the Cystic Fibrosis Registry of Ireland. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;16(2):209-16.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Neufassung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung). 2016.
41. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S37-41.
42. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S57-63.
43. Martin B, Schechter MS, Jaffe A, Cooper P, Bell SC, Ranganathan S. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. *Pediatrics*. 2012;129(2):e348-55.
44. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A, Steering Committee of the UKCFD. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S42-6.
45. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagonne M, David V, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol*. 2003;35(5):342-9.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

- (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre) 2019.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ivacaftor (zystische Fibrose, ab 6 Jahre, mit G551D-Mutation) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A19-65. 2019.
 49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ivacaftor (zystische Fibrose, ab 6 Jahre, non-G551D Gating-Mutation) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A19-66. 2019.
 50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ivacaftor (zystische Fibrose, ab 18 Jahren, mit R117H-Mutation) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A19-68. 2019.
 51. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) - Modul 4 A - Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen. 2019.
 52. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) - Modul 4 B - 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: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. 2019.
 53. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) - Modul 4 C - Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und 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. 2019.
 54. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) - Modul 4 D - Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt. 2019.
 55. Hartert M, Senbaklavacin O, Gohrbandt B, Fischer BM, Buhl R, Vahld CF. Lung transplantation: a treatment option in end-stage lung disease. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(7):107-16.
 56. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2015;34(1):1-15.
 57. Barreiro TJ, Perillo I. An Approach to Interpreting Spirometry. American Family Physician. 2004;69(5):1107-14.
 58. Corey M. Power considerations for studies of lung function in cystic fibrosis. Proc Am Thorac Soc. 2007;4(4):334-7.
 59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). 2019.
 60. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry - Annual Data Report 2013. 2014.
 61. Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ, Jacobs JR, Konstan MW, Morgan WJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2010;9(4):250-6.

62. Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, Millar SJ, Wagener JS, Johnson CA, et al. Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(7):836-42.
63. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;326:1187-91.
64. George PM, Banya W, Pareek N, Bilton D, Cullinan P, Hodson ME, et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ*. 2011;342:d1008.
65. Sens B, Stern M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. 2013.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor– AWG B 2019.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tezacaftor/Ivacaftor. 2019.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor. 2013.
69. Durie PR, Forstner GG, Gaskin KJ, Moore DJ, Cleghorn GJ, Wong SS, et al. Age-related alterations of immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in sera from cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. *Pediatr Res*. 1986;20(3):209-13.
70. Sarles J, Barthelémy S, Ferec C, Iovanna J, Roussey M, Farriaux JP, et al. Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80(2):F118-22.
71. Nährlich L, Zimmer KP. Neonatal cystic fibrosis screening--time to begin! *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(20):354-5.
72. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35(3):557-77.
73. Dominguez-Munoz JE, P DH, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci*. 2017;62(5):1119-30.
74. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology*. 2002;8:50-9.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Lumacaftor/Ivacaftor. 2019.
76. 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.
77. 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.

78. 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.
79. 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.
80. 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;184:75-81.
81. Ramsey KA, Ranganathan S. Interpretation of lung function in infants and young children with cystic fibrosis. *Respirology.* 2014;19(6):792-9.
82. 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.
83. Long FR, Williams RS, Castile RG. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2004;144(2):154-61.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor neues Anwendungsgebiet. 2015.
89. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/X/0034/G 2015.
90. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0069 2018.
91. Vertex Pharmaceuticals Inc. Abbreviated Clinical Study Report. Protocol VX15-770-123. A Phase 3b, 2-part, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Crossover Study With a Long-term Open-label Period to Investigate Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Aged 3 Through 5 Years Who Have a Specified CFTR Gating Mutation. 2018.
92. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3 - Leitlinie "Lungenerkrankung bei Mukoviszidose", Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. 2013.
93. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3 - Leitlinie "Lungenerkrankung bei Mukoviszidose", Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*. 2017.
94. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen. Study VX08-770-102. 2019.
95. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen. Study VX08-770-103. 2019.

96. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen. Study VX11-770-108. 2019.
97. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen. Study VX15-770-124 (Cohort 5). 2019.
98. Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018.
99. Mukoviszidose e.V. Selbstbestimmt leben mit Mukoviszidose. 2019. Verfügbar unter: <https://www.muko.info/>. [Zugriff am: 13.12.2019]
100. Nährlich L, Burkhardt M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2013. 2016.
101. Nährlich L, Burkhardt M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2015. 2016.
102. Nährlich L, Burkhardt M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2014. 2016.
103. Nährlich L, Burkhardt M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. 2017.
104. European Cystic Fibrosis Society. ECFS Patient Registry - Annual Data Report 2017. 2019.
105. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0009 2014.

5.2 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	19.12.2019
Stellungnahme zu	Ivacaftor / Kalydeco® Verfahren (D-431, D-478, D-479, D-480, D-481, D-476, D-477)
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einordnung der Erkrankung in den Therapiekontext</u> Die cystische Fibrose (CF) oder Mukoviszidose ist eine angeborene, lebensverkürzende Stoffwechselerkrankung. Zäher Schleim verlegt dabei die Lunge, aber auch andere Organe wie Bauchspeicheldrüse, Magen-Darm-Trakt, Leber- und Gallenwege, Fortpflanzungsorgane und Nebenhöhlen. Folgen der Erkrankung sind strukturelle Schäden sowie Einschränkungen der Organfunktion bis zum Organversagen. Die Haupttodesursache Patienten mit CF ist die Lungenbeteiligung, an der 8 von 10 Betroffenen versterben. Um derartige Schädigungen zu verhindern, besteht das Ziel darin, möglichst früh mit einer kausalen Behandlung zu beginnen und die Krankheitsprogression zu bremsen. In diesem Zusammenhang wurde 2016 auch in Deutschland das Neugeborenen-Screening für CF eingeführt. Dies erlaubt, eine CF möglichst früh diagnostizieren und therapieren zu können.. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat ein mehrstufiges Entwicklungsprogramm aufgelegt, um die Wirksamkeit und die Sicherheit der Behandlung mit Ivacaftor in der Mono- oder Kombinationstherapie über alle Altersklassen hinweg bei (Klein-)Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen zu überprüfen und damit eine möglichst frühzeitige Therapie bei Kindern mit gewissen Mutationen bereits am 6 Monaten zu ermöglichen. CFTR-Modulatoren sind die ersten ursächlichen Therapien bei Mukoviszidose. Im Gegensatz zu symptomatischen Therapiean-	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sätzen führen diese Arzneimittel dazu, dass die Patienten tatsächlich erstmals „weniger“ Mukoviszidose haben. CFTR-Modulatoren sind nicht nur Arzneimittel für eine insgesamt seltene Erkrankung, sondern hierbei insbesondere zu beachten ist, dass es sich um eine noch gezielter wirkende „Präzisionsmedizin“ handelt, da nur jeweils ein genau umschriebener Teil der Patienten mit Mukoviszidose damit adressiert wird. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, durch besonders aufwändig durchzuführende Studien bei kleinen Kindern den Patientennutzen der CFTR-Modulation mit ihrem „präventiven“ Aspekt zu optimieren, so dass es im Idealfall bei diesen Patienten im weiteren Verlauf gar nicht mehr zu fortgeschrittenen Erkrankungserscheinungen kommt, ist konsequent. Ganz allgemein soll daran erinnert werden, dass die CF in einer Vielzahl von genetisch unterschiedlichen Subtypen auftritt, wobei Patienten je nach Subtyp auf die zur Verfügung stehenden Wirkstoffe in Mono- oder Kombinationstherapie unterschiedlich ansprechen. Vor diesem Hintergrund haben Therapien mit Einzelwirkstoffen ebenso ihren Stellenwert, wie Therapien mit Wirkstoffkombinationen für die Patienten, denen mit einer Monotherapie nicht ausreichend geholfen werden kann.	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Stellenwert von FEV1%</u> FEV1% gilt weithin anerkannt als Verlaufskriterium für Patienten mit Mukoviszidose sowie als zentraler, auch von Zulassungsbehörden konkret benannter Parameter für entsprechende Studien. Da es die Lungenfunktion direkt abbildet und die Lungenfunktion vom Patienten im Rahmen seines Atemerlebens unmittelbar erfahren wird, ist die Lungenfunktion bei Mukoviszidose - einer Erkrankung, bei der gerade der fortschreitende Verlust an Lungenfunktion mit zunehmender Einschränkung die Morbidität und letztendlich die Mortalität bestimmt - unmittelbar patientenrelevant. In den aktuell vorliegenden Nutzenbewertungen hat das IQWiG abweichend von bisherigen Nutzenbewertungen im Bereich der Mukoviszidose FEV1% als nicht patientenrelevant eingestuft. In den letzten 6 Jahren hat der G-BA dies in verschiedenen bisher durchgeführten Nutzenbewertungen im Bereich der Mukoviszidose kontrovers gesehen und bewertet und dabei in jüngeren Verfahren festgehalten, dass „unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1% bestehen“. Da die Lungenfunktion ein patientenrelevantes Kriterium für den Schweregrad und den Verlauf der CF darstellt, ist FEV1% ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt und ein unmittelbar prädiktiver Marker für die Mortalität.	Der Endpunkt forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %) wurde in der Studie 124 nicht erhoben. Die Messung bei bis zu 5 Jahren alten Kindern ist zudem schwer umzusetzen und daher mit Unsicherheiten belegt¹. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt. [bezüglich den Ausführungen zum FEV₁ % wird auf das Verfahren von Ivacaftor für Kinder im Alter von 2-5 Jahren mit Gating-Mutationen verwiesen]

¹ CHMP guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis (EMA/CHMP/EWP/9147/2008)

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eine Veränderung des FEV1% sollte daher als patientenrelevanter Parameter anerkannt werden.	
<u>Heranziehen bzw. Analyse von 8-Wochen-Daten</u> Bzgl. der Heranziehung der 8-Wochen-Daten erscheint das Vorgehen des IQWiG inkonsequent. In der Monotherapie wurden die vorliegenden 8-Wochen-Daten der Studie VX12-770-111 für Patienten mit einer von mehreren Gating-Mutationen ab 6 Jahren diskutiert. Im Falle der Kombinationstherapie wurde im Anwendungsgebiet B die Studie VX14-661-108 mit ihren 8-Wochen-Daten nicht berücksichtigt mit der Begründung, dass der Beobachtungszeitraum zu kurz sei. Der BPI ist der Auffassung, dass die Studienevidenz auch hinsichtlich der 8-Wochen-Daten konsequent berücksichtigt werden sollte, da sie im vorliegenden Anwendungsgebiet die einzig randomisierte klinische Studie ist; auch war sie die Basis für die positive Zulassungsentscheidung der europäischen Zulassungsbehörde EMA. Trotz der Kürze der Dauer konnten überzeugende Ergebnisse bezogen auf Wirksamkeit und Sicherheit belegen, dass Ivacaftor in der Kombinationstherapie einen deutlichen Mehrwert gegenüber den rein symptomatisch wirkenden Therapieoptionen liefert. Für Patienten im Anwendungsgebiet B steht mit Ivacaftor in der	Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 12 bis <24 Monate, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. [...] Da die 8-wöchige Studiendauer zur Beurteilung der Nachhaltigkeit patientenrelevanter Endpunkte zu kurz ist, werden die Feststellungen der Zulassungsbehörde EMA² berücksichtigt, in denen von einer hinreichenden Übereinstimmung der Daten zwischen Woche 8 in Studie 111 und Woche 24 in den Studien 102 und 103 ausgegangen wird. [...]

² Assessment Report; EMEA/H/C/002494/II/0009 vom 26. Juni 2014

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kombinationstherapie erstmals eine kausal wirkende Therapieoption zur Verfügung.	
<u>Besonderheiten der Orphan-Situation angemessen würdigen</u> Auch wenn durch das Überschreiten der Umsatzschwelle eine Neubewertung der Zusatznutzens erfolgt, so ändert sich an dem therapeutischen Wert, den der G-BA in den Vorverfahren bereits hat quantifizieren können, nichts. Auch bleibt der Status eines Orphan Drugs sowohl für Ivacaftor als auch den Kombinationspartner Tezacaftor/Ivacaftor erhalten. Dass der G-BA in der überwiegenden Anzahl der Vorverfahren für die Mono- und Kombinationstherapie basierend auf der Evidenz bereits in einem frühen Stadium einen Zusatznutzen nicht nur grundsätzlich feststellen, sondern auch quantifizieren konnte, zeigt, dass die Datenlage als ausreichend angesehen wurde, um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen. Es muss daher verwundern, dass sich dies in den vorliegenden Neubewertungen nun aus der Perspektive des IQWiG weitgehend anders darstellt und ein Zusatznutzen mehrheitlich für nicht belegt gehalten wird. Dies insbesondere vor dem Hintergrund, dass die seitens des pU für die Monotherapie vorgelegten Langzeitdaten (Beobachtungsdaten bzw. Registerdaten) keine neuen Sicherheitssignale gezeigt haben, die Monotherapie mittlerweile für die geeigneten Patienten als Therapiestandard gilt und bei hoher	Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 12 bis <24 Monate, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Am 30. November 2018 hat Kalydeco® 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.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapieadhärenz beinahe alle verfügbaren und geeigneten Patienten auf die Therapie mit Ivacaftor in Monotherapie eingestellt sind. Im Falle der Kombinationstherapie mit Ivacaftor wurden die beiden Anwendungsgebiete, die nun einer Neubewertung zugeführt worden sind, im April/Mai 2019 mit dem G-BA diskutiert. Für das Anwendungsgebiet A (F/F = homozygot) wurden die Vorteile der Kombination Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor in der mündlichen Erörterung aufgezeigt. Auch wurde seitens des EMA trotz Vorhandenseins von Lumacaftor/Ivacaftor der neuen Kombination Tezacaftor/Ivacaftor eine Ausweisung als Orphan Drug mit Verweis auf einen „signifikanten klinischen Vorteil“ zugesprochen. Da das IQWiG in seiner aktuellen Bewertung nun keinen Beleg für einen Zusatznutzen erkennt, stellt sich die Frage, ob dieser therapeutische Vorteil nun plötzlich entfallen kann, weil für die Wirkstoffkombination eine Neubewertung wegen Überschreitung der Umsatzschwelle durchgeführt werden muss.	
<u>Ergänzende Evidenz aus der täglichen Anwendung berücksichtigen</u> Auch mit Blick auf das Thema „anwendungsbegleitende Datenerhebung“ ist darauf hinzuweisen, dass aufgrund der mehrjährigen Marktverfügbarkeit ergänzende Evidenz aus der täglichen Anwendung zur Verfügung steht und im Dossier erwähnt wurde.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
So liegen für die Monotherapie Daten aus einer mit der Europäischen Arzneimittelagentur EMA abgestimmten Langzeitbeobachtungsstudie mit Registerdaten aus den USA und UK vor. Diese bestätigen nicht nur die beschriebene Risikoreduktion für pulmonale Exazerbationen, sondern liefern auch erste Hinweise auf Vorteile der Ivacaftorthherapie in Bezug auf Überleben und der Notwendigkeit von Organtransplantation. Insgesamt enthalten diese Daten somit weitere Belege für patientenrelevante Vorteile der Therapie mit Ivacaftor.	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

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

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der BIO Deutschland e. V.

Datum	20.12.2019
Stellungnahme zu	Ivacaftor / Kalydeco® (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)
Stellungnahme von	BIO Deutschland e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zystische Fibrose (CF; Mukoviszidose) ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen der kaukasischen Bevölkerung, mit ca. 6.000 Betroffenen in Deutschland und damit als seltene Erkrankung anerkannt. 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. 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 sehr jungen Kindesalter liegen strukturelle und irreversible Veränderungen der Lunge vor, welche sich im Krankheitsverlauf manifestieren. In der Nutzenbewertung steht eine Indikationserweiterung von Kalydeco® mit dem Wirkstoff Ivacaftor vorliegend für Klasse III Gating-Mutationen G551D, G551S, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N oder S549R zur Anwendung bei Kindern im Alter von 1 Jahr oder älter (hier: 12 - 24 Monate) zwischen 7 kg und weniger als 25 kg Körpergewicht. Damit erweitert der pharmazeutische Unternehmer die Anwendbarkeit von Kalydeco® für Kleinkinder ab 1 Jahr und nähert sich dabei dem Ziel, die Lücke zum Neugeborenen-Screening immer weiter zu schließen.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ivacaftor, welches die Funktionsfähigkeit der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteinkanäle verbessert, ist abgestimmt auf Patienten, die durch einen CFTR-Defekt daran leiden, dass die CFTR-Proteine in zu geringer Menge exprimiert werden. Durch die Bestimmung der genauen Mutationen im CFTR-Gen erfolgt bei der Behandlung mit Ivacaftor eine personalisierte Therapie, die bei Betrachtung der einzelnen Mutationen der Mukoviszidose als seltenen Erkrankungen in den Subpopulationen im „Ultra Orphan“ Bereich zu verorten ist. In Europa besitzen lediglich rd. 4% aller Mukoviszidose-Patienten eine sogenannte „Gating Mutation“. Für die vorliegende Indikationserweiterung geht das pharmazeutische Unternehmen von einer maximalen Patientenpopulation in der GKV von 3 Patienten aus.	
<u>Evidenztransfer</u> Die besondere Herausforderung bei der Versorgung von Kleinkindern (hier 12-24 Monate) ist eine Generierung reproduzierbarer Ergebnisse. Daher wurden für diese Patientengruppe keine randomisierten klinischen Studien mit verfügbaren Ergebnissen gefunden. Solche Studien sind gerade bei seltenen Erkrankungen mit komplexem Krankheitsbild fast nicht durchführbar. Das bestätigt auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) im Rahmen der Zulassung. Sie stellte klar, dass bei diesen sehr jungen Patienten der Fokus der Studien auf der Sicherheit der Anwendung liegen muss, die Wirksamkeit	In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen von 6 bis 11 Jahren bzw. 12 bis 18 Jahren auf Kinder von 12 bis < 24 Monate mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Krankheitsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe angenommen wird. [siehe auch S. 54-57]

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
könnte aus bereits vorhandenen Studien mit älteren Patienten extrapoliert werden. Der Nutznachweis kann deshalb zum Teil nur im Wege eines Evidenztransfers erfolgen. Der pharmazeutische Unternehmer hat die 1-armige Studie VX15- 770-124 vorgelegt, in der die Kinder über 24 Wochen (in Part B) zusätzlich zur Basistherapie mit Ivacaftor behandelt wurden. Damit wurden die Studien mit älteren Patienten (6-11 und ab 12 Jahre) in Relation gesetzt. Dieser Evidenztransfer ist aus mehreren Gründen angemessen. Zunächst handelt es sich bei der Mukoviszidose um eine <i>angeborene</i> Stoffwechselerkrankung. 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 Neugeborenen-Screening in den ersten Lebenswochen diagnostiziert wurden, findet man pulmonale Veränderungen im Sinne von Entzündung, von Mucus-Obstruktion und von strukturellen Lungenveränderungen. Diese Veränderungen sind initial reversibel, entwickeln sich aber in den ersten Lebensjahren – also bis zum Alter von sechs Jahren – teilweise zu irreversiblen Bronchiektasen. Wenn ein Kind eine	

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bronchiektase hat, ist dies auch mit einer kausalen Therapie nicht mehr rückgängig zu machen. Insofern ist der Verweis in der IQWiG-Nutzenbewertung auf den progredienten Verlauf richtig. Richtig ist aber auch, dass es bereits bei Säuglingen und Kleinkindern darauf ankommt, diese ersten Veränderungen kausal zu behandeln, um die Manifestation von Bronchiektasen möglichst zu verhindern. Das wurde ebenso im Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung bei Lumacaftor/Isvacaftor (Orkambi®) für die Patienten 2-5 Jahre sowie Patienten ab 6 Jahre festgestellt. Der derzeitige Behandlungsansatz <i>best supportive care</i> (BSC) kann nur symptomatisch behandeln. Wie bereits in den vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Ivacaftor als auch weiterer CFTR-Modulatoren, wie Lumacaftor/Isvacaftor und Tezacaftor/Isvacaftor 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 zu Lumacaftor/Isvacaftor am 12. Juni 2018: <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</i>	

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>symptomatischen Therapien, die wir bislang zur Verfügung hatten, einen erheblichen Zusatznutzen hat. ...“</i> <i>“Das ist im Grunde eine ganz starke Rationale, warum auch die wissenschaftliche Community im Moment davon überzeugt ist, dass wir diese kausalen Therapien so früh wie möglich beginnen müssen. Die jetzige Erweiterung zu 6 bis 11 Jahren ist natürlich der erste Schritt im Rahmen dieser „Pediatric Investigation Plans“, wie sie vorgegeben sind. Aber wie gesagt, es liegt auch schon eine Studie bei jüngeren Kindern vor.“</i> <i>Das ein frühestmöglicher kausaler Therapieansatz notwendig ist, bestätigte auch Frau Dr. Mehl (AGAM): „Unsere ganze Therapie zielt eigentlich darauf ab, so früh wie möglich irreversible Schäden zu vermeiden. Wir wissen, dass es eine chronisch progrediente Erkrankung ist, wie Herr Mall erläutert hat, mit Veränderungen, die irreversibel sind. Sämtliche Therapie, die uns bisher zur Verfügung steht, ist symptomatische Therapie, die eben auch darauf zielt, diese Veränderungen möglichst zu verlangsamen. Das gelingt uns in einer gewissen Weise – das hat dazu geführt, dass sich die Lebenserwartung in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert hat –, aber es gelingt uns eben auch nur zum Teil. Nach wie vor haben wir Kinder, inzwischen glücklicherweise selten, die an der Erkrankung versterben, aber eben immer noch Kinder, die an dieser Erkrankung versterben, je-doch 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-</i>	

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>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> Ebenso PD Dr. Barker (AkdÄ): <i>“Wenn es wie mit den neuen CFTR-Modulatoren die Möglichkeit einer ursächlichen Behandlung gibt, dann ist es für uns von größtem Interesse, sie so früh wie möglich einzusetzen und auch eine sowohl wirksame als auch gut verträgliche Behandlung zum frühestmöglichen Zeitpunkt einzusetzen, um eben die Auswirkungen des Ionentransportdefektes schon primär zu verhindern und nicht erst, wie wir es jetzt mit den symptomatischen Therapien tun, die ja alle zusätzlich auch in den Studien zum Einsatz gekommen sind, auf die Auswirkungen auf Ernährung, auf Schleim in der Lunge und all diese anderen Dinge weiter achten zu müssen. Insofern ist es ganz klar: Nicht nur die Patienten, sondern auch wir Behandler träumen davon, dass es sichere und gut wirksame Medikamente auch schon für ganz junge Kinder gibt. ...“</i> Im Weiteren ist aus der Dossierbewertung des IQWiG 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, sprich Einschränkung von Organfunktionen, wie Lunge, Leber, Pankreas und letztlich zum Organversagen. Ivacaftor greift	

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
anders als alle sonst in diesem Anwendungsgebiet zugelassenen rein symptomatischen Therapien an der Ursache der Erkrankung an und modifiziert damit den Krankheitsverlauf. Daran ändert auch das Alter der Patienten nichts.	
<u>Effekte zu betrachteten Endpunkten</u> Zur Feststellung der Nutzenbewertung, dass zu den betrachteten Endpunkten weder Effekte (weder zum Nachteil noch zum Vorteil) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) gezeigt wurden, bleibt folgendes festzuhalten: Die Dossierbewertung des IQWiG stellt ja gerade selbst fest, dass sich viele Symptome der Mukoviszidose erst in einem späteren Alter manifestieren, auch wenn deren Grundlagen früher, nämlich teils bereits in utero gelegt werden. Aber erst die Manifestation der Symptome erlaubt es, Effekte der Therapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu zeigen. Hinzu kommt, dass die Behandlung mit Ivacaftor zusätzlich zum BSC erfolgte. Einen Effekt in dieser Konstellation zu zeigen, ist nahezu unmöglich. Daher verfolgt das pharmazeutische Unternehmen den logischen Ansatz des Evidenztransfers. Zudem sind Kleinkinder im Alter von 12-24 Monaten im Rahmen ihrer rasanten Entwicklung vielen Veränderungen ihres Körpers ausgesetzt, was die Zuordnung von Effekten zusätzlich erschweren kann und zur Verfälschung nicht anhand von Markern messbarer Ergebnisse führt. Zum Thema messbare	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Veränderungen verweisen wir auf die Diskussion zu LCI und BMI in vorherigen Verfahren. 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). Damit sind die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer des Zusatznutzens von älteren Populationen auf die vorliegenden jüngeren Populationen gegeben, da • es sich bei CF um eine genetische Erkrankung handelt; • der Krankheitsverlauf, sprich die Progression bekannt ist • und das Dosis-Wirksamkeitsverhältnis in Studien geprüft und gewichtsabhängig angepasst wurde.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bio

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

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose

Datum	22.12.2019
Stellungnahme zu	Ivacaftor
Stellungnahme von	PD Dr. Anna-Maria Dittrich Oberärztin, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologin Päd. Pneumologie, Allergologie und Neonatologie Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover Dittrich.anna-maria@mh-hannover.de <i>für den Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Voranstellen möchte die Stellungnehmenden, dass diese Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG für Ivacaftor als Mono- oder Kombinationstherapie bei Patienten mit Mukoviszidose (Cystischer Fibrose, CF) (Kürzel D-431, D-479, D-480, D-481, D-476 sowie D-477) durch den Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V. gemeinschaftlich konsentiert wurde und daher von ihr stellvertretend für die FGM im Mukoviszidose e.V. eingereicht wird. Aus diesem Grund wird im weiteren Dokument von „wir“ gesprochen.</i> <i>Weiterhin möchten wir voranstellen, dass wir durchaus kritische Nutzenbewertungen des obigen Medikaments fordern, welche Wirkung, Nutzen und Therapiekosten berücksichtigen sollten, inklusive der Durchführung doppelt-verblindeter, placebo-kontrollierter klinischer Studien. Unsere kritische Herangehensweise an die Verordnung der CFTR-Modulatoren spiegelt sich auch darin wider, dass Mitglieder unseres Gremiums einen Algorithmus zum Einsatz von Orkambi® (Kombinationstherapie aus Ivacaftor und Lumacaftor) entwickelt und zur deutschen Mukoviszidose Jahrestagung 2015 vorgestellt haben.</i> <i>Die in der klinischen Versorgung und klinischen Forschung mit der Mukoviszidose befassten Ärzte widersprechen allerdings dem Gutachten des IQWiG, das dem CFTR-Modulator Ivacaftor generell einen Zusatznutzen aufgrund von fehlender Evidenz abspricht (D-431, D-478, D-479, D-481, D-477) oder den Zusatznutzen für gering (D-431, D-476) oder nicht quantifizierbar hält (D-480).</i> <i>Aufgrund unserer klinischen und wissenschaftlichen Erfahrung mit CFTR-Modulatoren seit vielen Jahren möchten wir unseren Widerspruch</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>zur Auffassung des IQWiG näher erläutern und im Folgenden einige dieser Punkte sowie Punkte der IQWiG-Bewertung aufgreifen.</i> <i>Allgemein möchten wir zunächst anmerken, dass die Evaluation des Zusatznutzens des Medikaments Ivacaftor als CFTR-Potentiator hochkomplex ist, da es je nach vorliegender CFTR-Mutation als Monotherapie oder als Kombinationstherapie (mit einem CFTR-Korrektor) für CF Patienten mit unterschiedlichen Mutationen eingesetzt wird. Der Verlauf der Mukoviszidoseerkrankung ist inter- und intraindividuell stark variabel und nur zum Teil vom Genotyp abhängig, weshalb bei mutationsspezifischen Therapien wie der mit Ivacaftor nicht das gleiche Ansprechen bei allen Patienten in bestimmten Endpunktparametern erwartet werden kann. Zudem erfolgte die Evaluation des Zusatznutzens von Ivacaftor in einem weiten Altersbereich. Diesbezüglich gilt zu berücksichtigen, dass der Verlauf der Mukoviszidose altersbedingt unterschiedliche Schweregrade aufweist, da es sich um eine chronische, progrediente, letale Erkrankung handelt. Hieraus ergibt sich u.a., dass Endpunktparameter in klinischen Studien nicht für alle Mutationsklassen und in allen Altersgruppen gleiche Veränderungen aufweisen können.</i> <i>Die Behandlung unterschiedlicher Altersgruppen beinhaltet zudem die erhöhte Herausforderung der Durchführung von klinischen Studien an kleinen Kindern, bei denen altersbedingt nicht alle Parameter erhoben werden können, weil i) noch nicht die gleiche Kooperationsfähigkeit besteht (z.B. bestimmte Formen der Lungenfunktion), ii) die Parameter nicht für diese Altersklassen evaluiert sind bzw. nicht evaluierbar sind (z.B. Lebensqualität mittels CFQ), iii) altersbedingt keine Veränderungen zu erwarten sind (z.B. FEV1) oder aber iv) eine altersbedingte erhöhte</i>	

Stellungnehmer: Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Varianz von Endpunktparametern (z.B. Exazerbationen) erhöhte Anforderungen an klinische Studien stellt.</i> <i>Eine gemeinsame Bewertung aller Einsatzgebiete im Rahmen einer einzigen Anhörung, wie aktuell für Ivacaftor vorgenommen, wird der Herausforderung, unterschiedliche Genotypen und Altersgruppen zu beurteilen, die sich im Ansprechen naturgemäß stark unterscheiden, nicht gerecht.</i> <i>Bei seltenen Erkrankungen, bei denen zudem die Rekrutierbarkeit geeigneter Studienprobanden limitiert ist, stellen diese Herausforderungen Aspekte dar, die es notwendig machen, die klinisch-wissenschaftliche Bewertung des Zusatznutzens einer neuen Therapie unter anderen Gesichtspunkten zu beurteilen, als dies für häufigere Erkrankungen möglich ist.</i>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Zur Feststellung der fehlenden Übertragbarkeit der Daten aus Studien mit Patienten mit identischen Mutationen, aber höherem Alter (ab 6 bzw. ab 12 Jahren) in den Verfahren D-479 und D-481 (Ivacaftor Monotherapie ab 12 Monaten bzw. ab 2 Jahren bei sog. Gatingmutationen des CFTR durch das IQWiG. Vorgeschlagene Änderung: Kommentar: <i>Wir widersprechen hier, da es sich bei Ivacaftor alleine oder in Kombination um ein Präparat handelt, was den Basisdefekt (CFTR-Kanalfunktion) adressiert. Bestimmte Mutationen (sog. Gatingmutationen) führen zu einer Einschränkung des CFTR-Kanals und zwar ab Geburt, was zu einer kontinuierlich progredienten, schließlich lebenslimitierenden Multiorganerkrankung führt, wobei die CF-Lungenerkrankung den größten Einfluss auf den Verlauf hat. Dieser natürliche Krankheitsverlauf bei CF-Patienten ist hinreichend in Studien belegt. Es ist nicht davon auszugehen, dass ein Medikament, das den Basisdefekt der Erkrankung gezielt moduliert mit Nachweis der Effektivität dieser Modulation ab einem Alter von 6 Jahren, in einem jüngeren Alter den identischen Basisdefekt, der altersunabhängig ab Geburt vorliegt, nicht modulieren kann.</i>	In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen von 6 bis 11 Jahren bzw. 12 bis 18 Jahren auf Kinder von 12 bis < 24 Monate mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe angenommen wird. [Es wird auf die Kommentierungen auf S. 54 bis 57 verwiesen]

Stellungnehmer: Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Kinder mit Mukoviszidose in den betrachteten Altersgruppen zeigen bereits Veränderungen durch die gestörte Funktion des CFTR-Kanals [1-3]. 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 aus verschiedenen Organen, könnten diese frühen Veränderungen darstellen. Dieses Vorgehen ist ethisch im Rahmen von Studien jedoch nicht vertretbar, weshalb in den letzten Jahren neue Messverfahren, wie Gasauswaschverfahren zur Lungenfunktionsprüfung mit Erhebung des Lung Clearance Index (LCI) oder Magnetresonanztomografie (MRT) entwickelt wurden, die das Potential haben, frühe Krankheitsveränderungen und Therapieeffekte, u.a. von CFTR-Modulatoren, aufzeigen zu können [1, 2, 4, 5].</i> <i>Darüber hinaus erscheinen aufgrund unserer wissenschaftlichen und klinischen Erfahrung nach weitere Messmethoden geeignet, die Effekte der CFTR-Modulation einzuschätzen, die in den bisherigen Studien zum Prüfpräparat Ivacaftor alleine oder in Kombinationstherapie auch untersucht wurden. Einen besonderen Stellenwert hat hier der Schweißtest, da dieser untersucher- und weitestgehend altersunabhängig reagiert und in jedem Alter durchgeführt werden kann. Der Schweißtest ist der Goldstandard in</i>	

Stellungnehmer: Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>der Diagnosestellung der Mukoviszidose, da er den CFTR-Funktionsdefekt aufgrund des fehlgebildeten Proteins/Salzkanals nachweist und somit ein funktioneller Parameter ist. Der Zusammenhang zwischen Schweißchlorid und klinischem Verlauf zeigt sich zudem in der Tatsache, dass pankreassuffiziente CF-Patienten, deren Verlauf typischerweise insgesamt milder ist, regelhaft geringere Schweißchloridwerte aufweisen, als CF-Patienten, die pankreasinsuffizient sind [8].</i> <i>Der Schweißtest reagiert zudem rasch und nachhaltig nach Beginn einer CFTR-modulierenden Therapie. Wir nutzen den Schweißtest zum Monitoren des Ansprechens seit Zulassung der ersten Modulatortherapie. Nach unserer klinischen Erfahrung ist eine Verbesserung des Schweißchloridwerts in weniger als 7 Tagen nach Therapiebeginn zu erwarten. Diese Veränderung hält stabil >24 Monate an, so dass die Studiendauer keine bestimmende Rolle spielt und davon auszugehen ist, dass der Nutzen ebenfalls länger anhält, als die hier aufgeführten z.T. zu bewertenden kürzeren Studiendauern. Aufgrund dieser Erfahrung widersprechen wir auch der Bewertung des IQWiG, dass Studien mit einem Intervall von weniger als 24 Monaten grundsätzlich ungeeignet sind für die Nutzevaluation bei der Mukoviszidose. Vielmehr ist dies stark von den gewählten Parametern abhängig, die für die Evaluation herangezogen werden.</i>	Die Messung von Chloridwerten im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet. In Studie 124 zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Schweißchlorid-Werte nach 24 Wochen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Schweißchloridwert konnte durch Ivacaftor als Monotherapie für alle untersuchten Altersgruppen deutlich um 47-74 mmol/L gesenkt werden [6, 7, 19, 20], wobei die Studien in den älteren Altersgruppen placebokontrolliert und verblindet erfolgten. In der Kombinationstherapie mit Tezacaftor für Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation und einer zweiten Mutation mit Restfunktion wurde der Schweißchloridwert um 9,5mmol/L bzw. bei Patienten mit homozygoter F508del-Mutation um 10mmol/L abgesenkt. Hier zeigt sich die obig erwähnte Heterogenität der Erkrankung, die bei unterschiedlichen Genotypen und Verlaufsstadien nicht das gleiche Ansprechen bei einem identischen Endpunktparameter erwarten lässt, denn auch diese geringeren Senkungen waren statistisch signifikant [21, 22]. Einige der obig aufgeführten Absenkungen des Schweißchlorids sind allerdings so groß, dass sie bei Patienten, deren Chlorid vor Therapiebeginn oberhalb von 60mmol/L liegt, die damit also eine eindeutige Diagnose einer CF aufweisen, unter Therapie zu einer Reduktion des Schweißchlorids in Bereiche führen, in denen die Diagnose der Mukoviszidose über den Schweißtest nicht mehr möglich ist, also im Bereich gesunder Personen liegt. Daher ist bei den entsprechenden, oben aufgeführten Verbesserungen von einer stark verbesserten Funktion des CFTR-Proteins auszugehen ist, die sich langfristig in einer reduzierten Mortalität widerspiegeln wird.	

Stellungnehmer: Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Auffällig war in obigen Studien die stärkere Absenkung des Schweißchlorids in der Studie mit den jüngeren Kindern [6] im Vergleich zu älteren Kindern [7]. Dies erstreckt sich nach unserer klinischen Erfahrung auch auf andere mögliche Parameter des therapeutischen Ansprechens auf CFTR-Modulation, was darauf hinweisen könnte, dass die Effekte der CFTR-Modulation insgesamt und damit auch durch Ivacaftor bei jüngeren CF-Patienten sogar wirkungsvoller sind.</i> <i>Ein möglichst frühes Eingreifen in das Fortschreiten dieser schweren Erberkrankung macht medizinisch außerordentlich Sinn, um strukturelle Schäden in den beteiligten Organen zu verhindern. Dies zeigt sich auch in der gut bekannten Tatsache, dass eine initial schlechtere Lungenfunktion im Kindesalter einen wichtigen Prädiktor für eine weitere Verschlechterung darstellt. [9]. Die Best-supportive-Care der Mukoviszidose [10] beinhaltet bisher ausschließlich symptomatische Therapieansätze, die den Krankheitsprogress schlechter adressieren als die hier zu betrachtenden CFTR-Modulatoren, die den Basisdefekt der Mukoviszidose behandeln und die daher besser als die bisherigen symptomatischen 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</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>CF-Therapie zentralen inhalativen und systemisch verabreichten 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 geeignet sind, die Notwendigkeit dieser kostenintensiven Therapeutika hinauszuzögern.</i> <i>In diesem Zusammenhang verweisen wir außerdem auf das Ziel des 2016 flächendeckend in Deutschland eingeführten Neugeborenen Screenings [11]. Durch das Neugeborenen Screening, das die Diagnosestellung des überwiegenden Teils der Mukoviszidosepatienten in den ersten 8 Wochen des Lebens ermöglichen soll, soll sichergestellt werden, dass die Patienten frühstmöglich 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>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung zu: „Der Endpunkt FEV1 (als % vom standardisierten Normalwert) wird nicht als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. Der FEV1 ist ein Lungenfunktionsparameter. Relevant sind die mit der Veränderung des FEV1 verbundenen für Patientinnen und Patienten spürbaren Symptome oder die dadurch bedingte eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, die direkt in den Studien erhoben wurden.“ sowie „In der vorliegenden Situation ergibt sich die Bedeutung des BMI als Maß für eine Malnutrition nicht unmittelbar, da der mittlere BMI der Patientinnen und Patienten in der Studie VX12-770-111 jeweils sowohl zu Therapiebeginn als auch nach 8 Wochen Behandlung im Normalbereich liegt. Es ist zudem unklar, ob der BMI ein geeignetes Konstrukt für die Abbildung einer Entwicklungsstörung ist.“ Kommentar: <i>Die Selektion der Parameter, die vom IQWiG in verschiedenen der hier zu betrachtenden Bewertungsverfahren wiederholt als patientenrelevant herangezogen wurden, weist methodische Probleme auf. Wie bereits erwähnt, ist die Wahl geeigneter Endpunktparameter für die Evaluation eines Zusatznutzens einer neuen Therapieform bei der Mukoviszidose hochkomplex aufgrund unterschiedlicher Genotypen und altersabhängiger Verlaufsstadien, die einen „one size fits all“-Ansatz unmöglich machen. Vielmehr</i>	

Stellungnehmer: Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>müssen je nach Mutationen, Alter und wahrscheinlich auch Krankheitsstadium unterschiedliche Endpunktparameter ausgewählt werden, weshalb wir im Folgenden auf einige der in den hier zu bewertenden Prüfungen oder vom IQWiG als patientenrelevant beurteilten Endpunkte näher eingehen möchten:</i> <i>a) Mortalität: Dieser vom IQWiG als patientenrelevant eingestufte Parameter fließt – sinnvollweise – wenn überhaupt als sekundärer Endpunkt in die hier zu betrachtenden Prüfungen ein, so dass die Prüfung für diesen Parameter nicht gepowert wurden. Beim Parameter Mortalität handelt es sich erfreulicherweise um ein zunehmend seltenes Ereignis bei Patienten mit Mukoviszidose [15], bei dem nur die Beobachtung über sehr lange Zeiträume überhaupt eine statistische Auswertung zulässt.</i> <i>Im Berichtsband des deutschen Mukoviszidoseregisters von 2017 ist für die Altersgruppe von 0-17 Jahren angegeben, dass <5 Patienten im Berichtsjahr verstorben sind, was einer Mortalität von <0,2% entspricht [15]. Messbare Effekte des Prüfmedikaments im Rahmen der hier zu betrachtenden Studiendauern sind für Kinder und Jugendliche daher nicht zu erwarten; für Erwachsene jedoch auch fraglich, so dass dieser Parameter aus unserer Sicht nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.</i>	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Hierfür müssen Surrogatparameter herangezogen werden, bestenfalls solche, die den Basisdefekt der Mukoviszidose einschätzen und mit dem Krankheitsverlauf korrelieren, wie der Schweißtest (s. hierzu Anmerkung zu Schweißtest) oder den wichtigsten Parameter für den Krankheitsverlauf, die Lungenfunktion, wobei hier ebenfalls Parameter herangezogen werden sollten, die mit der Krankheitsprogredienz korrelieren und für das Alter des Patientenkollektivs relevant sind.</i> <i>b) Lungenfunktion: Die Surrogatvalidität des FEV1 wird durchaus kontrovers diskutiert. Wichtige rezente Studien, die die Surrogatvalidität des FEV1 aufzeigen, wurden vom IQWiG bisher leider nicht berücksichtigt. So konnten z.B. Aaron et al. [12] eine deutliche Korrelation von FEV1 und Mortalität demonstrieren. Nach Hulzebos ist ein Prädiktionsmodell, das u.a. FEV1 einbezieht, ein „starker“ Prädiktor, um die Mortalität bei Adoleszenten mit CF vorherzusagen [13]. Auch ältere Untersuchungen aus dem gleichen Zeitraum, aus dem die meisten der vom IQWiG herangezogenen Studien stammen, zeigen eine hohe Relevanz des FEV1 für den Verlauf der Lungenerkrankung [14]. Allerdings ist der FEV1 auf jeden Fall für Kinder <12 Jahren mit CF, zunehmend aber auch für Kinder und Jugendliche von 12 Jahren bis zum 18. Lebensjahr, die in verschiedene hier zu bewertende Prüfungen eingeschlossen wurden, sicher nachrangig, da diese</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Patienten mehrheitlich normale FEV1-Werte aufweisen [15]. Eine Alternative stellt der sogenannte Lung Clearance Index (LCI) dar, der in verschiedenen, hier zu bewertenden Prüfungen bereits herangezogen wurde. Idem zum FEV1 wird auch eine statistisch signifikante Veränderung des LCI jedoch nicht in jedem Fall zu einer vom Patienten „spürbaren“ Veränderung führen, im Sinne wie dies das IQWiG fordert. Die fehlende „spürbare“ Veränderung ergibt sich aus dem generell guten Gesundheitszustand von Patienten mit Mukoviszidose in Deutschland, wie bereits oben adressiert. Dass der LCI_{2,5} dennoch klinische Relevanz besitzt, zeigt sich jedoch darin, dass in vielen pädiatrischen CF-Zentren die Lungenfunktion von Kindern zwischen 3 und 12 Jahren zunehmend mit dem LCI_{2,5} evaluiert wird. Wir und auch andere pädiatrische CF-Zentren nutzen den LCI_{2,5} zur Therapiesteuerung, da er sensitiver als andere Lungenfunktionsparameter bereits milde Veränderungen erfasst und eine gute Korrelation mit strukturellen Lungenveränderungen aufweist, die prognostisch bedeutsam sind [1-4, 18] und somit zu einer zu erwartende spürbaren Veränderung im längerfristigen Verlauf des Lebens dieser Patienten führen wird. Diese wissenschaftlich belastbaren Korrelationen haben dazu geführt, dass internationale Fachgesellschaften den LCI_{2,5} als geeigneten Parameter einstufen, um den Einfluss von Interventionen auf die Lungenfunktion als zentralen Verlaufsparemeter CF-Patienten mit wenig fortgeschrittenem und/oder mildem Verlauf der Mukoviszidose in klinischen Studien zu überprüfen [23].</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	c) <i>Body-Mass-Index:</i> <i>Ebenso wie für das FEV1 besteht eine starke Altersabhängigkeit des BMI mit v.a. im älteren Kleinkind- und Grundschulalter und Dank des Neugeborenen Screenings inzwischen auch bei Säuglingen und Kleinkindern zunehmend häufig auftretenden Werten im Normalbereich [15], so dass Verbesserungen durch neue Therapieansätze in dieser Altersgruppe zunehmend schwierig zu erzielen ist. Dieser Erfolg in der Therapie der vergangenen Jahre konnte jedoch lediglich durch intensivste Bemühungen mit frühzeitigem Einsatz hochkalorischer Zusatznahrung, regelmäßiger Überprüfung des Essverhaltens und ggf. entsprechender Intervention erreicht werden und wird von der Mehrzahl der Patienten sowie der gesamten Familien als dauerhaft und extrem belastend im Alltag empfunden. Es ist daher davon auszugehen, dass eine Verbesserung des BMI bzw. eine durch CFTR-Modulatoren zu erwartende Erleichterung das Ziel einen normalen BMI erhalten zu können, mittel- und langfristig zu einer <u>spürbaren</u> Verbesserung der Lebensqualität führen wird (s.g. Reduktion des „burden of treatment“).</i> <i>Der Aussage des IQWiG, dass der BMI allgemein kein geeignetes Konstrukt für eine körperliche Entwicklungsstörung ist, muss entschieden widersprochen werden. Im klinischen, allgemeinpädiatrischen Gebrauch stellt der BMI, auch jenseits der</i>	Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt. Zum Studienende zeigten sich keine Veränderungen des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße zu Baseline. Es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit das zunehmende Alter und die Entwicklung der Patienten das Ergebnis beeinflusst.

Stellungnehmer: Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Mukoviszidose, ein zentrales Konstrukt dar, um das Ausmaß einer Entwicklungsstörung aufgrund von einer chronischen Erkrankung abzuschätzen.</i> <i>d) Pulmonale Exazerbationen (PEs): Verschiedene Studien stützen unsere klinischen „Erfahrungszahlen“, dass CF-Patienten < 11 Jahren 0-1 Exazerbation/Jahr erleiden, da sie eine mittlere Exazerbationsfrequenz/Jahr von 4 für größere und 2 für jüngere Alterskollektive angeben [16, 17], anhand derer eine Frequenz von 0-2 angenommen werden kann. Eine für die Patienten <u>spürbare</u> Verbesserung durch Intervention kann sich für diese Altersstufe daher kaum ergeben, nicht zuletzt, da die Exazerbationsfrequenz zudem extrem variabel ist [16]. Bei den noch jüngeren Kindern < 6 Jahre ist dieser Parameter aus anderen Gründen wenig geeignet, um Therapieansprechen numerisch zu erfassen. In diesem Alter sind virale Infektionen der Atemwege auch bei gesunden Kleinkindern sehr häufig (normale Frequenz von Atemwegsinfektionen ca. 6-8/Winterhalbjahr bei gesunden Kleinkindern). Eine Reduktion dieser Episoden ist durch Einsatz von CFTR-Modulatoren aufgrund ihres biologischen Ansatzpunkts nicht zu erwarten, weshalb durch die einfache Erfassung der Anzahl der Episoden keine Veränderung zu erwarten ist. Es müssten komplexere Parameter, wie z.B. Episodendauer oder Veränderungen der Dauer des vermehrten produktiven</i>	Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. In der Studie 124 wurde zwei verschiedene Definitionen für pulmonale Exazerbationen genutzt. Auch unter Einbeziehung beider Definitionen zeigt sich eine geringe Häufigkeit der pulmonalen Exazerbationen in dieser Altersgruppe. [...] Obgleich die Studie 124 aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, liefert sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens.

Stellungnehmer: Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Hustens in einer Exazerbationsepisode erfasst werden, deren genaue Identifikation jedoch ungleich schwieriger ist.</i> <i>e) Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen: Diese stellen bei Patienten <18 Jahren in unserem Gesundheitssystem sowie in den Gesundheitssystemen der an den hier zu betrachtenden klinischen Prüfungen teilnehmenden Patienten aufgrund der Verfügbarkeit oraler Antibiotika mit guter Wirkung Einzelfälle dar. Dies wird gestützt durch die Häufigkeitsangaben verschiedener hier zu betrachtender klinischer Prüfungen, sodass statisch eindeutige und für den Patienten <u>spürbare</u> Veränderungen bei Kindern und Jugendlichen mit CF in Deutschland zu gering sind, um in einer klinischen Prüfung einen <u>spürbaren</u> Zusatznutzen zu belegen.</i> <i>Abschließend ist anzumerken, dass bei einer seltenen Erkrankung wie Mukoviszidose die mutationsspezifische Rekrutierung in klinischen Studien, wie sie für die Evaluation von CFTR-Modulatoren notwendig ist, extrem aufwendig ist. Dies trifft insbesondere für die Patientengruppen mit Mutationen mit einer niedrigen Allelfrequenz zu (Patienten mit Gatingmutationen, wie sie in der Beurteilung von Ivacaftor als Monotherapie rekrutiert werden müssen (Verfahren D-431, D-478, D-479, D-481); Patienten mit „residual function“ Mutationen, wie sie in der Beurteilung von Ivacaftor in der Kombinationstherapie mit Tezacaftor betrachtet</i>	S.O. Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>werden müssen (Verfahren D-477)), die nur bei <5% aller CF-Patienten vorkommen. Die Rekrutierung einer ausreichenden Anzahl von Patienten aus diesen Gruppen, um einen statistisch signifikanten Zusatznutzen zu erheben, erscheint daher für bestimmte vom IQWiG geforderte Endpunkte nicht realistisch. Dies darf aber nicht dazu führen, dass diese Patienten aufgrund der Seltenheit ihrer Erkrankung schlechter gestellt werden als Patienten mit häufigeren Erkrankungen.</i> <i>Darüber hinaus ergibt sich zusammenfassend für die Mehrzahl der Parameter, die für eine Evaluation des Zusatznutzens herangezogen werden können, folgendes Problem, wenn es um die vom IQWiG geforderte klinische Relevanz i.S. von „spürbaren“ Veränderungen geht: die Mehrzahl der CF-Patienten in Deutschland haben erfreulicherweise aufgrund der ausgedehnten symptomatischen CF-Therapie einen Gesundheitszustand, bei dem wahrscheinlich keiner der vom IQWiG als patientenrelevant eingestuften Parameter durch eine medikamentöse Intervention eine für die Patienten „spürbare Veränderung“ induziert [15].</i> <i>Wir empfehlen dringlich, in der Nutzenbewertung von CFTR-Modulatoren auf funktionelle Surrogatparameter zu fokussieren, wie z.B. das Ansprechen im Schweißtest, oder auch post-marketing-Analysen von Registerdaten heranzuziehen, an denen man die geringen klinischen Veränderungen durch einen CFTR-Modulator</i>	

Stellungnehmer: Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>an größeren Populationen darstellen kann, als dies in konventionellen klinischen Studien möglich ist.</i>	

Literaturverzeichnis

1. Gustafsson, P. M., P. Aurora, and A. Lindblad. Evaluation of Ventilation Maldistribution as an Early Indicator of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Eur Resp J*. 2003. 22 (6): 972–79.
2. 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. 193(1):60-7. VanDevanter, Donald R., Jennifer S. Kahle, Amy K. O'Sullivan, Slaven Sikirica, and Paul S. Hodgkins. Cystic Fibrosis in Young Children: A Review of Disease Manifestation, Progression, and Response to Early Treatment. *J Cys Fib*. 2016. 15 (2): 147–57.
3. Stahl M, Wielpütz MO, Graeber SY, Joachim C, Sommerburg O, Kauczor HU, Puderbach M, Eichinger M, Mall MA 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*. 2017. 195(3):349-359.
4. Stahl M, Wielpütz MO, Ricklefs I, Dopfer C, Barth S, Schlegteendal 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*. 2019. 199(10):1238-1248
5. Davies JC, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelman WE, Sawicki GS, Southern KW, Robertson S, Green Y, Cooke J, Rosenfeld M; KIWI Study Group. 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(2): 107-15
6. Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, Wang LT, McKee C, Campbell D, Tian S, Schneider J, Cunningham S, Davies JC; ARRIVAL study group. 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. *Lancet Respir Med*. 2018. 6(7):545-553.
7. Davis, Pamela B., Mark D. Schluchter, and Michael W. Konstan. Relation of Sweat Chloride Concentration to Severity of Lung Disease in Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2004. 38(3), : 204–9.
8. 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*. 2018. 51(6). Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS Best Practice Guidelines: The 2018 Revision. 2018. *J Cys Fib*. 17 (2): 153–78.
9. Pressemitteilung des G-BA: Screening auf Mukoviszidose für Neugeborene beschlossen (20 Aug 2015)
<https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/585/>
10. Aaron SD, Stephenson AL, Cameron DW and Whitmore GA. A statistical model to predict one-year risk of death in patients with cystic fibrosis. *J Clin Epidemiol*. 2015; 68: 1336-45.
11. Hulzebos EH, Bomhof-Roordink H, van de Weert-van Leeuwen PB, et al. Prediction of mortality in adolescents with cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exerc*. 2014; 46: 2047-52.
12. VanDevanter DR, Wagener JS, Pasta DJ, et al. Pulmonary outcome prediction (POP) tools for cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45: 1156-66.
13. L.Nährlich (Hrsg.), M. Burkhart, J. Wosniok (Hrsg.) Deutsches Mukoviszidoseregister. Berichtsband 2017.
14. Rubin JL, Thayer S, Watkins A, Wagener JS, Hodgkins PS and Schechter MS. Frequency and costs of pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis in the United States. *Curr Med Res Opin*. 2017; 33: 667-74.

15. Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, et al. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307: 2269-77.
16. 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.
17. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, Mainz JG, Rodriguez S, Li H, Yen K, Ordoñez CL, Ahrens R; VX08-770-103 (ENVISION) Study Group. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013. 187(11):1219-25
18. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordoñez C, Elborn JS; VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011. 365(18):1663-72
19. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, Nair N, Simard C, Han L, Ingenito EP, McKee C, Lekstrom-Himes J, Davies JC. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2017 Nov 23;377(21):2024-2035
20. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, Wang LT, Ingenito EP, McKee C, Lu Y, Lekstrom-Himes J, Elborn JS. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017 Nov 23;377(21):2013-2023
21. Kent L, Reix P, Innes JA, et al. Lung clearance index: evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014; 13: 123-38.

5.5 Stellungnahme Professor Tümmler

Datum	22. Dezember 2019
Stellungnahme zu	Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor
Stellungnahme von	<i>Dr. Burkhard Tümmler, Christiane Herzog Zentrum für Mukoviszidosekranke, Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Tümmeler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anmerkungen zur Monotherapie mit Ivacaftor	
Ivacaftor ist das erste Medikament, das zur Mutationstyp-spezifischen Therapie von Patienten mit Mukoviszidose zugelassen wurde. In diesem Jahr wurden die ersten ‚Real life‘ Langzeitdaten zur Behandlung mit Ivacaftor veröffentlicht [1]. In den fünf Jahren 2012 – 2016 nach Markteinführung zeigen die Daten der US und UK Register für die 635 mit Ivacaftor behandelten Patienten im Vergleich zu der 1984 Patienten umfassenden ‚BSC‘ Kontrollgruppe, dass - sich die Lungenfunktion in der Ivacaftor Gruppe stabilisierte, während sie sich in der Kontrollgruppe kontinuierlich verschlechterte (-0,7% vs. -8,3%), - die Frequenz der jährlichen pulmonalen Exazerbationen in der Ivacaftor Gruppe von anfänglich 38% binnen eines Jahres auf 26% abnahm und sich in den nächsten Jahren stabil auf Werte von 22 – 26% einpendelte, während in der Kontrollgruppe die Frequenz der pulmonalen Exazerbationen vom Ausgangswert von 33% kontinuierlich um 1-3% pro Jahr zunahm und 2016 44% betrug. Pulmonale Exazerbationen gehen in der Regel mit einem irreversiblen Verlust an Lungenfunktion und Lebensqualität einher und sind mittlerweile zum bestimmenden Faktor von Langzeitverlauf und Langzeitprognose der Mukoviszidose	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Tümmler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
geworden. Der erhebliche Zusatznutzen der Monotherapie mit Ivacaftor konnte eindrücklich belegt werden. Anmerkung zur Methodik der Arbeit: Die Autoren verglichen den klinischen Verlauf von p.Gly551Asp/p.Phe508del compound heterozygoten Patienten und p.Phe508del homozygoten Patienten miteinander. Wir wissen aus historischen Vergleichen, dass klinischer Schweregrad und Verlauf dieser beiden Genotypen sich nicht signifikant voneinander unterscheiden [2]. Der Vergleich der beiden Genotypen für die Registerstudie ist also gerechtfertigt.	
Die Nutzenbewertung des IQWiG kann ich aus persönlicher Erfahrung nicht teilen. Da Gating-Mutationen in Deutschland zu weniger als 4% zu den CF auslösenden Mutationen beitragen, muss sich der Beitrag der eigenen Erfahrung notwendigerweise auf Fallberichte beschränken. Bei einem derzeit 38jährigen Familienvater besserte sich 2014 binnen drei Monaten nach Beginn der Ivacaftor Therapie die körperliche Belastbarkeit so sehr, dass er in Alltag, Beruf und Kindererziehung nicht mehr eingeschränkt war. Die Lungenfunktion FEV1 nahm um 10% zu und ist auch 2019 noch auf gleichem Niveau. Eine 52jährige p.Gly551Asp/p.Arg553Ter compound heterozygote CF Patientin wird seit Oktober 2012 mit Ivacaftor behandelt. In diesen sieben Jahren ist die Lungenfunktion stabil geblieben. Es	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Tümmler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sind keine pulmonalen Exazerbationen bei der Vollzeit arbeitenden Patientin aufgetreten. Ich kenne die Patienten seit den frühen 1980er Jahren. Als Jugendliche und junge Erwachsene litt sie regelmäßig unter Infekten des Respirationstrakts. Anhand der Messung der nasalen transepithelialen Potentialdifferenz konnte ich schon wenige Wochen nach Start der Therapie eine normale CFTR-vermittelte Chloridleitfähigkeit im respiratorischen Epithel nachweisen. Neben dieser Patientin haben wir in Zusammenarbeit mit Kollegen aus Heidelberg Patienten aus mehreren CF Ambulanzen vor und unter der Behandlung mit Ivacaftor im Basisdefekt der Mukoviszidose charakterisiert. Die Chloridkonzentration im Schweißtest nahm im Mittel von pathologischen 89 mmol/L auf normale 42 mmol/L ab. Die CFTR Funktion im intestinalen Epithel verbesserte sich auf Werte im Normalbereich von 50% der mittleren Wildtypfunktion [3]. Die Behandlung mit Ivacaftor hatte den angeborenen Basisdefekt des gestörten Salz- und Wassertransports normalisiert. Fazit: Bei den mir bekannten Patienten ist der Zusatznutzen erheblich, da der angeborene Basisdefekt dank Ivacaftor pharmakologisch korrigiert wird.	
Allgemeine Anmerkungen zur Kombinationstherapie mit Tezacaftor und Ivacaftor, IQWiG-Bericht Nr. 841 Befremdlich empfinde ich die Bewertung des IQWiG, dass der Zusatznutzen der Kombinationstherapie mit Tezacaftor/Ivacaftor für compound heterozygote CF Patienten mit p.Phe508del und eine PS CFTR Mutation nicht belegt sei. Die Ergebnisse der Roll-	Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 12 bis <24 Monate, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Tümmler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
over Studie liegen mittlerweile vor, so dass Aussagen zur Behandlung über 96 Wochen getroffen werden können [4]. Der Zugewinn an Lungenfunktion und die Reduktion der Häufigkeit an pulmonalen Exazerbationen blieb erhalten. Bei den von mir nachverfolgten Patienten, bei denen ich in den 1990er Jahren den CFTR Mutationsgenotyp bestimmt hatte, besserte sich die Lungenfunktion bei den vierteljährlichen Vorstellungen in der Ambulanz regelmäßig weiter um 1-2% in der FEV1. Neben dem zu Beginn der Therapie beobachteten Zugewinn von 5-10% in der FEV1 akkumulierte mittlerweile ein Zugewinn von weiteren 15 – 25%. Die fünf langjährig von mir betreuten Patienten können ohne Einschränkung ihren Beruf ausüben.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Allgemeine Anmerkung zu den IQWiG-Berichten Nr. 838, Nr. 842, Nr. 843 Angesichts der geringen Patientenzahl ist die Vorgehensweise der Nutzenbewertung nicht zielführend. Die Übertragbarkeit der Befunde von CF Patienten mit G551D Mutation und einem Alter von mehr als 12 Jahren auf CF Patienten mit G551D Mutation jünger als 12 Jahre und auf CF Patienten mit non-G551D Gating Mutation lässt sich mit der gängigen Vorgehensweise zur Nutzenbewertung nicht erfassen. Stattdessen ist zu prüfen, ob und wie das Medikament (in diesem Fall Ivacaftor) bei den seltenen Mutationen im Vergleich zu G551D in informativen Systemen am Basisdefekt angreift. Die Bindungsstelle von Ivacaftor im CFTR Kanal [5] und der	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Tümmeler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
molekulare Wirkmechanismus von Ivacaftor sind bekannt [6]. Der Nachweis der Modulation des Basisdefekts wird entweder an rekombinanten Zellen oder an Organoiden geführt. Der Umfang der Reversion des Basisdefekts belegt dann den Nutzen für den Patienten Das Ziel heutiger CF Therapie ist, dass die krankheitstypischen Sekundärkomplikationen so weit wie möglich verhütet werden oder sich so spät wie möglich manifestieren. Ich möchte daran erinnern, dass noch 1980 die CF Patienten in der BRD im Mittel mit 9 Jahren verstarben, während den Neugeborenen mit CF aus dem Jahr 2019 eine mittlere Lebenserwartung von mindestens 50 Jahren prognostiziert wird. Einen Zusatznutzen erst dann bestätigen zu wollen, wenn die Erkrankung so weit fortgeschritten ist, dass sich die pulmonalen Exazerbationen so stark häufen, dass schon ein 1-Jahresvergleich der Therapie statistisch signifikante Ergebnisse liefert, widerspricht dem jetzigen Stand der CF Forschung und ärztlichem Ethos. Durch die mittlerweile vorliegenden Langzeitdaten zum klinischen Verlauf von Jugendlichen und Erwachsenen aus den CF Registern und den Nachweis der partiellen oder sogar kompletten Reversion des Basisdefekts mit Hilfe von Schweißtest, NPD oder ICM ist der Zusatznutzen belegt.	
Allgemeine Anmerkung zu den IQWiG-Berichten Nr. 837, Nr. 838, Nr. 840, Nr. 841, Nr. 842, Nr. 843, Nr. 844 Die Verfasser schreiben gleichlautend in allen Berichten unter 1.1: „Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Dr. Burkhard Tümmler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sachverständiger ... vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.“ Diese Aussage ist befremdlich. Wenn man die spezielle Komponente ‚deutscher Versorgungsalltag‘ außer acht lässt, lassen sich weltweit Hunderte von Experten finden, die zur Mutationstyp-spezifischen Therapie mit CFTR Modulatoren bei Patienten mit Mukoviszidose Stellung nehmen können. Aus dem deutschsprachigen Raum hätten präferentiell Mitglieder des Clinical Trials Network der European Cystic Fibrosis Society (ECFS-CTN), der europäischen Fachgesellschaft für CF, angesprochen werden können. Zudem hätte der Zugriff auf eine Literaturdatenbank wie PubMed umgehend Informationen geliefert, dass CF Forscher an den Standorten Berlin, Hannover und Heidelberg über Grundlagen und Klinik der CFTR Modulation arbeiten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Tümmler

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

Literaturverzeichnis

1. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, Higgins M, Konstan MW, Sawicki GS, Elbert A, Charman SC, Marshall BC, Bilton D. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros.* 2019 Jun 10. pii: S1569-1993(19)30767-2. doi: 10.1016/j.jcf.2019.05.015. [Epub ahead of print]
2. Ada Hamosh, Terri M. King, Beryl J. Rosenstein, Mary Corey, Henry Levison, Peter Durie, Lap-Chee Tsui, Iain McIntosh, Marion Keston, David J. H. Brock, Milan Macek, Dana Zemková, Hana Krásničanová, Věra Vávrová, Milan Macek, Neil Golder, Martin J. Schwarz, Maurice Super, Eila K. Watson, Carolyn Williams, Andrew Bush, Sinead M. O'Mahoney, Peter Humphries, Miguel A. DeArce, André Reis, Joachim Bürger, Manfred Stuhmann, Jörg Schmidtke, Ulrich Wulbrand, Thilo Dörk, Burkhard Tümmler, and Garry R. Cutting. Cystic fibrosis patients bearing both the common missense mutation Gly----Asp at codon 551 and the delta F508 mutation are clinically indistinguishable from delta F508 homozygotes, except for decreased risk of meconium ileus. *Am J Hum Genet.* 1992 Aug;51(2):245-50.
3. Graeber SY, Hug MJ, Sommerburg O, Hirtz S, Hentschel J, Heinzmann A, Dopfer C, Schulz A, Mainz JG, Tümmler B, Mall MA. Intestinal Current Measurements Detect Activation of Mutant CFTR in Patients with Cystic Fibrosis with the G551D Mutation Treated with Ivacaftor. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Nov 15;192(10):1252-5. doi: 10.1164/rccm.201507-1271LE.
4. Flume et al. Poster 853 Volume 54, Issue S2 The 33rd Annual North American Cystic Fibrosis Conference, October 31 – November 2, 2019
5. Liu F, Zhang Z, Levit A, Levring J, Touhara KK, Shoichet BK, Chen J. Structural identification of a hotspot on CFTR for potentiation. *Science.* 2019 Jun 21;364(6446):1184-1188.
6. Eckford PD, Li C, Ramjeesingh M, Bear CE. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) potentiator VX-770 (ivacaftor) opens the defective channel gate of mutant CFTR in a phosphorylation-dependent but ATP-independent manner. *J Biol Chem.* 2012 Oct 26;287(44):36639-49.

5.6 Stellungnahme Prof. Kopp/ Dr. Hammermann

Datum	22.12.2019
Stellungnahme zu	Ivacaftor
Stellungnahme von	Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Kopp Präsident der Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie (GPP) Leiter der Sektion Pädiatrische Pneumologie & Allergologie UKSH, Universität zu Lübeck Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) Sekretariat: Katja Berg Telefon: 0049 (0)451/50042991 Telefax: 0049 (0)451/50042814 Dr. Jutta Hammermann Universitäts-Kinderklinik Dresden Sprecherin der AG Mukoviszidose der GPP Für die Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie GPP e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Kopp/ Dr. Hammermann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Die in der klinischen Versorgung und klinischen Forschung mit der Mukoviszidose befassten Ärzte widersprechen dem Gutachten des IQWiG, das dem CFTR-Modulator Ivacaftor generell einen Zusatznutzen aufgrund von fehlender Evidenz abspricht (D-431, D-478, D-479, D-481, D-477) oder den Zusatznutzen für gering (D-431, D-476) oder nicht quantifizierbar hält (D-480).</i> <i>Aufgrund unserer langjährigen klinischen und wissenschaftlichen Erfahrung mit CFTR-Modulatoren möchten wir unseren Widerspruch zur Auffassung des IQWiG im Folgenden anhand einiger punkte exemplarisch erläutern.</i> <i>Die Evaluation des Zusatznutzens des Medikaments Ivacaftor als CFTR-Potentiator ist komplex, da es je nach vorliegender CFTR-Mutation als Monotherapie oder als Kombinationstherapie (mit einem CFTR-Korrektor) für CF Patienten mit unterschiedlichen Mutationen eingesetzt wird. Der Verlauf der Mukoviszidoseerkrankung ist inter- und intraindividuell stark variabel und nur zum Teil vom Genotyp abhängig. Daher kann bei mutationsspezifischen Therapien wie der mit Ivacaftor nicht das gleiche Ansprechen bei allen Patienten in bestimmten Endpunktparametern erwartet werden. Zudem erfolgte die Evaluation des Zusatznutzens von Ivacaftor in einem weiten Altersbereich. Diesbezüglich gilt zu berücksichtigen, dass der Verlauf der Mukoviszidose altersbedingt unterschiedliche Schweregrade aufweist, da es sich um eine chronische, progrediente, letale Erkrankung handelt. Hieraus ergibt sich u.a., dass Endpunktparameter in klinischen Studien nicht für alle Mutationsklassen und in allen Altersgruppen gleiche Veränderungen aufweisen können.</i>	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Kopp/ Dr. Hammermann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Die Behandlung unterschiedlicher Altersgruppen beinhaltet zudem die erhöhte Herausforderung der Durchführung von klinischen Studien an kleinen Kindern, bei denen altersbedingt nicht alle Parameter erhoben werden können, weil i) noch nicht die gleiche Kooperationsfähigkeit besteht (z.B. bestimmte Formen der Lungenfunktion), ii) die Parameter nicht für diese Altersklassen evaluiert sind bzw. nicht evaluierbar sind (z.B. Lebensqualität mittels CFQ), iii) altersbedingt keine Veränderungen zu erwarten sind (z.B. FEV1) oder aber iv) eine altersbedingte erhöhte Varianz von Endpunktparametern (z.B. Exazerbationen) erhöhte Anforderungen an klinische Studien stellt.</i> <i>Eine gemeinsame Bewertung aller Einsatzgebiete im Rahmen einer einzigen Anhörung, wie aktuell für Ivacaftor vorgenommen, wird der Herausforderung, unterschiedliche Genotypen und Altergruppen zu beurteilen, die sich im Ansprechen naturgemäß stark unterscheiden, nicht gerecht.</i> <i>Bei seltenen Erkrankungen, bei denen zudem die Rekrutierbarkeit geeigneter Studienprobanden limitiert ist, stellen diese Herausforderungen Aspekte dar, die es notwendig machen, die klinisch-wissenschaftliche Bewertung des Zusatznutzens einer neuen Therapie unter anderen Gesichtspunkten zu beurteilen, als dies für häufigere Erkrankungen möglich ist.</i>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Kopp/ Dr. Hammermann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Zur Feststellung der fehlenden Übertragbarkeit der Daten aus Studien mit Patienten mit identischen Mutationen, aber höherem Alter (ab 6 bzw. ab 12 Jahren) in den Verfahren D-479 und D-481 (Ivacaftor Monotherapie ab 12 Monaten bzw. ab 2 Jahren bei sog. Gatingmutationen des CFTR durch das IQWiG. Vorgeschlagene Änderung: <i>Kommentar:</i> <i>Wir widersprechen hier, da es sich bei Ivacaftor alleine oder in Kombination um ein Präparat handelt, was den Basisdefekt (CFTR-Kanalfunktion) adressiert. Bestimmte Mutationen (sog. Gatingmutationen) führen zu einer Einschränkung des CFTR-Kanals und zwar ab Geburt, was zu einer kontinuierlich progredienten, schließlich lebenslimitierenden Multiorganerkrankung führt, wobei die CF-Lungenerkrankung den größten Einfluss auf den Verlauf hat. Dieser natürliche Krankheitsverlauf bei CF-Patienten ist hinreichend in Studien belegt. Es ist nicht davon auszugehen, dass ein Medikament, das den Basisdefekt der Erkrankung gezielt moduliert mit Nachweis der Effektivität dieser Modulation ab einem Alter von 6 Jahren, in einem jüngeren Alter den identischen Basisdefekt, der altersunabhängig ab Geburt vorliegt, nicht modulieren kann.</i>	In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen von 6 bis 11 Jahren bzw. 12 bis 18 Jahren auf Kinder von 12 bis < 24 Monate mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe angenommen wird. [Es wird auf die Kommentierungen auf S. 54 bis 57 verwiesen]

Stellungnehmer: Prof. Kopp/ Dr. Hammermann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Kinder mit Mukoviszidose in den betrachteten Altersgruppen zeigen bereits Veränderungen durch die gestörte Funktion des CFTR-Kanals [1-3]. 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 aus verschiedenen Organen, könnten diese frühen Veränderungen darstellen. Dieses Vorgehen ist ethisch im Rahmen von Studien jedoch nicht vertretbar, weshalb in den letzten Jahren neue Messverfahren, wie Gasauswaschverfahren zur Lungenfunktionsprüfung mit Erhebung des Lung Clearance Index (LCI) oder Magnetresonanztomografie (MRT) entwickelt wurden, die das Potential haben, frühe Krankheitsveränderungen und Therapieeffekte, u.a. von CFTR-Modulatoren, aufzeigen zu können [1, 2, 4, 5].</i> <i>Darüber hinaus erscheinen aufgrund unserer wissenschaftlichen und klinischen Erfahrung nach weitere Messmethoden geeignet, die Effekte der CFTR-Modulation einzuschätzen, die in den bisherigen Studien zum Prüfpräparat Ivacaftor alleine oder in Kombinationstherapie auch untersucht wurden. Einen besonderen Stellenwert hat hier der Schweißtest, da dieser untersucher- und weitestgehend altersunabhängig reagiert und in jedem Alter</i>	

Stellungnehmer: Prof. Kopp/ Dr. Hammermann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>durchgeführt werden kann. Der Schweißtest ist der Goldstandard in der Diagnosestellung der Mukoviszidose, da er den CFTR-Funktionsdefekt aufgrund des fehlgebildeten Proteins/Salzkanals nachweist und somit ein funktioneller Parameter ist. Der Zusammenhang zwischen Schweißchlorid und klinischem Verlauf zeigt sich zudem in der Tatsache, dass pankreassuffiziente CF-Patienten, deren Verlauf typischerweise insgesamt milder ist, regelhaft geringere Schweißchloridwerte aufweisen, als CF-Patienten, die pankreasinsuffizient sind [8].</i> <i>Der Schweißtest reagiert zudem rasch und nachhaltig nach Beginn einer CFTR-modulierenden Therapie. Wir nutzen den Schweißtest zum Monitoren des Ansprechens seit Zulassung der ersten Modulatortherapie. Nach unserer klinischen Erfahrung ist eine Verbesserung des Schweißchloridwerts in weniger als 7 Tagen nach Therapiebeginn zu erwarten. Diese Veränderung hält stabil >24 Monate an, so dass die Studiendauer keine bestimmende Rolle spielt und davon auszugehen ist, dass der Nutzen ebenfalls länger anhält, als die hier aufgeführten z.T. zu bewertenden kürzeren Studiendauern. Aufgrund dieser Erfahrung widersprechen wir auch der Bewertung des IQWiG, dass Studien mit einem Intervall von weniger als 24 Monaten grundsätzlich ungeeignet sind für die Nutzenevaluation bei der Mukoviszidose. Vielmehr ist dies stark von den gewählten Parametern abhängig, die für die Evaluation herangezogen werden.</i>	Die Messung von Chloridwerten im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet. In Studie 124 zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Schweißchlorid-Werte nach 24 Wochen.

Stellungnehmer: Prof. Kopp/ Dr. Hammermann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Der Schweißchloridwert konnte durch Ivacaftor als Monotherapie für alle untersuchten Altersgruppen deutlich um 47-74 mmol/L gesenkt werden [6, 7, 19, 20], wobei die Studien in den älteren Altersgruppen placebokontrolliert und verblindet erfolgten. In der Kombinationstherapie mit Tezacaftor für Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation und einer zweiten Mutation mit Restfunktion wurde der Schweißchloridwert um 9,5mmol/L bzw. bei Patienten mit homozygoter F508del-Mutation um 10mmol/L abgesenkt. Hier zeigt sich die obig erwähnte Heterogenität der Erkrankung, die bei unterschiedlichen Genotypen und Verlaufsstadien nicht das gleiche Ansprechen bei einem identischen Endpunktparameter erwarten lässt, denn auch diese geringeren Senkungen waren statistisch signifikant [21, 22].</i> <i>Einige der obig aufgeführten Absenkungen des Schweißchlorids sind allerdings so groß, dass sie bei Patienten, deren Chlorid vor Therapiebeginn oberhalb von 60mmol/L liegt, die damit also eine eindeutige Diagnose einer CF aufweisen, unter Therapie zu einer Reduktion des Schweißchlorids in Bereiche führen, in denen die Diagnose der Mukoviszidose über den Schweißtest nicht mehr möglich ist, also im Bereich gesunder Personen liegt. Daher ist bei den entsprechenden, oben aufgeführten Verbesserungen von einer stark verbesserten Funktion des CFTR-Proteins auszugehen ist, die sich langfristig in einer reduzierten Mortalität widerspiegeln wird.</i>	

Stellungnehmer: Prof. Kopp/ Dr. Hammermann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Auffällig war in obigen Studien die stärkere Absenkung des Schweißchlorids in der Studie mit den jüngeren Kindern [6] im Vergleich zu älteren Kindern [7]. Dies erstreckt sich nach unserer klinischen Erfahrung auch auf andere mögliche Parameter des therapeutischen Ansprechens auf CFTR-Modulation, was darauf hinweisen könnte, dass die Effekte der CFTR-Modulation insgesamt und damit auch durch Ivacaftor bei jüngeren CF-Patienten sogar wirkungsvoller sind.</i> <i>Ein möglichst frühes Eingreifen in das Fortschreiten dieser schweren Erberkrankung macht medizinisch außerordentlich Sinn, um strukturelle Schäden in den beteiligten Organen zu verhindern. Dies zeigt sich auch in der gut bekannten Tatsache, dass eine initial schlechtere Lungenfunktion im Kindesalter einen wichtigen Prädiktor für eine weitere Verschlechterung darstellt. [9]. Die Best-supportive-Care der Mukoviszidose [10] beinhaltet bisher ausschließlich symptomatische Therapieansätze, die den Krankheitsprogress schlechter adressieren als die hier zu betrachtenden CFTR-Modulatoren, die den Basisdefekt der Mukoviszidose behandeln und die daher besser als die bisherigen symptomatischen 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</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Prof. Kopp/ Dr. Hammermann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>ökonomische Kosten beeinflusst werden. So werden z.B. die in der CF-Therapie zentralen inhalativen und systemisch verabreichten 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 geeignet sind, die Notwendigkeit dieser kostenintensiven Therapeutika hinauszuzögern.</i> <i>In diesem Zusammenhang verweisen wir außerdem auf das Ziel des 2016 flächendeckend in Deutschland eingeführten Neugeborenen Screenings [11]. Durch das Neugeborenen Screening, das die Diagnosestellung des überwiegenden Teils der Mukoviszidosepatienten in den ersten 8 Wochen des Lebens ermöglichen soll, soll sichergestellt werden, dass die Patienten frühstmöglich 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>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Prof. Kopp/ Dr. Hammermann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung zu: „Der Endpunkt FEV1 (als % vom standardisierten Normalwert) wird nicht als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. Der FEV1 ist ein Lungenfunktionsparameter. Relevant sind die mit der Veränderung des FEV1 verbundenen für Patientinnen und Patienten spürbaren Symptome oder die dadurch bedingte eingeschränkte gesundheitsbezogene Lebensqualität, die direkt in den Studien erhoben wurden.“ sowie „In der vorliegenden Situation ergibt sich die Bedeutung des BMI als Maß für eine Malnutrition nicht unmittelbar, da der mittlere BMI der Patientinnen und Patienten in der Studie VX12-770-111 jeweils sowohl zu Therapiebeginn als auch nach 8 Wochen Behandlung im Normalbereich liegt. Es ist zudem unklar, ob der BMI ein geeignetes Konstrukt für die Abbildung einer Entwicklungsstörung ist.“ Kommentar: <i>Die Selektion der Parameter, die vom IQWiG in verschiedenen der hier zu betrachtenden Bewertungsverfahren wiederholt als patientenrelevant herangezogen wurden, weist methodische Probleme auf. Wie bereits erwähnt, ist die Wahl geeigneter Endpunktparameter für die Evaluation eines Zusatznutzens einer neuen Therapieform bei der Mukoviszidose hochkomplex aufgrund unterschiedlicher Genotypen und altersabhängiger Verlaufsstadien, die einen „one size fits all“-Ansatz unmöglich machen. Vielmehr müssen je nach Mutationen, Alter und wahrscheinlich auch</i>	

Stellungnehmer: Prof. Kopp/ Dr. Hammermann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Krankheitsstadium unterschiedliche Endpunktparameter ausgewählt werden, weshalb wir im Folgenden auf einige der in den hier zu bewertenden Prüfungen oder vom IQWiG als patientenrelevant beurteilten Endpunkte näher eingehen möchten:</i> <i>e) Mortalität:</i> <i>Dieser vom IQWiG als patientenrelevant eingestufte Parameter fließt – sinnvollweise – wenn überhaupt als sekundärer Endpunkt in die hier zu betrachtenden Prüfungen ein, so dass die Prüfung für diesen Parameter nicht gepowert wurden. Beim Parameter Mortalität handelt es sich erfreulicherweise um ein zunehmend seltenes Ereignis bei Patienten mit Mukoviszidose [15], bei dem nur die Beobachtung über sehr lange Zeiträume überhaupt eine statistische Auswertung zulässt.</i> <i>Im Berichtsband des deutschen Mukoviszidoseregisters von 2017 ist für die Altersgruppe von 0-17 Jahren angegeben, dass <5 Patienten im Berichtsjahr verstorben sind, was einer Mortalität von <0,2% entspricht [15]. Messbare Effekte des Prüfmedikaments im Rahmen der hier zu betrachtenden Studiendauern sind für Kinder und Jugendliche daher nicht zu erwarten; für Erwachsene jedoch auch fraglich, so dass dieser Parameter aus unserer Sicht nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.</i>	Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Kopp/ Dr. Hammermann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Hierfür müssen Surrogatparameter herangezogen werden, bestenfalls solche, die den Basisdefekt der Mukoviszidose einschätzen und mit dem Krankheitsverlauf korrelieren, wie der Schweißtest (s. hierzu Anmerkung zu Schweißtest) oder den wichtigsten Parameter für den Krankheitsverlauf, die Lungenfunktion, wobei hier ebenfalls Parameter herangezogen werden sollten, die mit der Krankheitsprogredienz korrelieren und für das Alter des Patientenkollektivs relevant sind.</i> <i>f) Lungenfunktion: Die Surrogatvalidität des FEV1 wird durchaus kontrovers diskutiert. Wichtige rezente Studien, die die Surrogatvalidität des FEV1 aufzeigen, wurden vom IQWiG bisher leider nicht berücksichtigt. So konnten z.B. Aaron et al. [12] eine deutliche Korrelation von FEV1 und Mortalität demonstrieren. Nach Hulzebos ist ein Prädiktionsmodell, das u.a. FEV1 einbezieht, ein „starker“ Prädiktor, um die Mortalität bei Adoleszenten mit CF vorherzusagen [13]. Auch ältere Untersuchungen aus dem gleichen Zeitraum, aus dem die meisten der vom IQWiG herangezogenen Studien stammen, zeigen eine hohe Relevanz des FEV1 für den Verlauf der Lungenerkrankung [14]. Allerdings ist der FEV1 auf jeden Fall für Kinder <12 Jahren mit CF, zunehmend aber auch für Kinder und Jugendliche von 12 Jahren bis zum 18. Lebensjahr, die in verschiedene hier zu bewertende Prüfungen eingeschlossen wurden, sicher nachrangig, da diese</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Prof. Kopp/ Dr. Hammermann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Patienten mehrheitlich normale FEV1-Werte aufweisen [15]. Eine Alternative stellt der sogenannte Lung Clearance Index (LCI) dar, der in verschiedenen, hier zu bewertenden Prüfungen bereits herangezogen wurde. Idem zum FEV1 wird auch eine statistisch signifikante Veränderung des LCI jedoch nicht in jedem Fall zu einer vom Patienten „spürbaren“ Veränderung führen, im Sinne wie dies das IQWiG fordert. Die fehlende „spürbare“ Veränderung ergibt sich aus dem generell guten Gesundheitszustand von Patienten mit Mukoviszidose in Deutschland, wie bereits oben adressiert. Dass der LCI_{2,5} dennoch klinische Relevanz besitzt, zeigt sich jedoch darin, dass in vielen pädiatrischen CF-Zentren die Lungenfunktion von Kindern zwischen 3 und 12 Jahren zunehmend mit dem LCI_{2,5} evaluiert wird. Wir und auch andere pädiatrische CF-Zentren nutzen den LCI_{2,5} zur Therapiesteuerung, da er sensibler als andere Lungenfunktionsparameter bereits milde Veränderungen erfasst und eine gute Korrelation mit strukturellen Lungenveränderungen aufweist, die prognostisch bedeutsam sind [1-4, 18] und somit zu einer zu erwartenden spürbaren Veränderung im längerfristigen Verlauf des Lebens dieser Patienten führen wird. Diese wissenschaftlich belastbaren Korrelationen haben dazu geführt, dass internationale Fachgesellschaften den LCI_{2,5} als geeigneten Parameter einstufen, um den Einfluss von Interventionen auf die Lungenfunktion als zentralen Verlaufparameter CF-Patienten mit wenig fortgeschrittenem und/oder mildem Verlauf der Mukoviszidose in klinischen Studien zu überprüfen [23].</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>g) Body-Mass-Index: Ebenso wie für das FEV1 besteht eine starke Altersabhängigkeit des BMI mit v.a. im älteren Kleinkind- und Grundschulalter und Dank des Neugeborenen Screenings inzwischen auch bei Säuglingen und Kleinkindern zunehmend häufig auftretenden Werten im Normalbereich [15], so dass Verbesserungen durch neue Therapieansätze in dieser Altersgruppe zunehmend schwierig zu erzielen ist. Dieser Erfolg in der Therapie der vergangenen Jahre konnte jedoch lediglich durch intensivste Bemühungen mit frühzeitigem Einsatz hochkalorischer Zusatznahrung, regelmäßiger Überprüfung des Essverhaltens und ggf. entsprechender Intervention erreicht werden und wird von der Mehrzahl der Patienten sowie der gesamten Familien als dauerhaft und extrem belastend im Alltag empfunden. Es ist daher davon auszugehen, dass eine Verbesserung des BMI bzw. eine durch CFTR-Modulatoren zu erwartende Erleichterung das Ziel einen normalen BMI erhalten zu können, mittel- und langfristig zu einer <u>spürbaren</u> Verbesserung der Lebensqualität führen wird (s.g. Reduktion des „burden of treatment“).</i> <i>Der Aussage des IQWiG, dass der BMI allgemein kein geeignetes Konstrukt für eine körperliche Entwicklungsstörung ist, muss entschieden widersprochen werden. Im klinischen, allgemeinpädiatrischen Gebrauch stellt der BMI, auch jenseits der</i>	Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt. Zum Studienende zeigten sich keine Veränderungen des z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße zu Baseline. Es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit das zunehmende Alter und die Entwicklung der Patienten das Ergebnis beeinflusst.

Stellungnehmer: Prof. Kopp/ Dr. Hammermann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Mukoviszidose, ein zentrales Konstrukt dar, um das Ausmaß einer Entwicklungsstörung aufgrund von einer chronischen Erkrankung abzuschätzen.</i> <i>h) Pulmonale Exazerbationen (PEs): Verschiedene Studien stützen unsere klinischen „Erfahrungszahlen“, dass CF-Patienten < 11 Jahren 0-1 Exazerbation/Jahr erleiden, da sie eine mittlere Exazerbationsfrequenz/Jahr von 4 für größere und 2 für jüngere Alterskollektive angeben [16, 17], anhand derer eine Frequenz von 0-2 angenommen werden kann. Eine für die Patienten <u>spürbare</u> Verbesserung durch Intervention kann sich für diese Altersstufe daher kaum ergeben, nicht zuletzt, da die Exazerbationsfrequenz zudem extrem variabel ist [16]. Bei den noch jüngeren Kindern < 6 Jahre ist dieser Parameter aus anderen Gründen wenig geeignet, um Therapieansprechen numerisch zu erfassen. In diesem Alter sind virale Infektionen der Atemwege auch bei gesunden Kleinkindern sehr häufig (normale Frequenz von Atemwegsinfektionen ca. 6-8/Winterhalbjahr bei gesunden Kleinkindern). Eine Reduktion dieser Episoden ist durch Einsatz von CFTR-Modulatoren aufgrund ihres biologischen Ansatzpunkts nicht zu erwarten, weshalb durch die einfache Erfassung der Anzahl der Episoden keine Veränderung zu erwarten ist. Es müssten komplexere Parameter, wie z.B. Episodendauer oder Veränderungen der Dauer des vermehrten produktiven</i>	Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. In der Studie 124 wurde zwei verschiedene Definitionen für pulmonale Exazerbationen genutzt. Auch unter Einbeziehung beider Definitionen zeigt sich eine geringe Häufigkeit der pulmonalen Exazerbationen in dieser Altersgruppe. [...] Obgleich die Studie 124 aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, liefert sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens.

Stellungnehmer: Prof. Kopp/ Dr. Hammermann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Hustens in einer Exazerbationsepisode erfasst werden, deren genaue Identifikation jedoch ungleich schwieriger ist.</i> <i>e) Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen: Diese stellen bei Patienten <18 Jahren in unserem Gesundheitssystem sowie in den Gesundheitssystemen der an den hier zu betrachtenden klinischen Prüfungen teilnehmenden Patienten aufgrund der Verfügbarkeit oraler Antibiotika mit guter Wirkung Einzelfälle dar. Dies wird gestützt durch die Häufigkeitsangaben verschiedener hier zu betrachtender klinischer Prüfungen, sodass statisch eindeutige und für den Patienten <u>spürbare</u> Veränderungen bei Kindern und Jugendlichen mit CF in Deutschland zu gering sind, um in einer klinischen Prüfung einen <u>spürbaren</u> Zusatznutzen zu belegen.</i> <i>Abschließend ist anzumerken, dass bei einer seltenen Erkrankung wie Mukoviszidose die mutationsspezifische Rekrutierung in klinischen Studien, wie sie für die Evaluation von CFTR-Modulatoren notwendig ist, extrem aufwendig ist. Dies trifft insbesondere für die Patientengruppen mit Mutationen mit einer niedrigen Allelfrequenz zu (Patienten mit Gatingmutationen, wie sie in der Beurteilung von Ivacaftor als Monotherapie rekrutiert werden müssen (Verfahren D-431, D-478, D-479, D-481); Patienten mit „residual function“ Mutationen, wie sie in der Beurteilung von Ivacaftor in der Kombinationstherapie mit Tezacaftor betrachtet</i>	S.O. Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Prof. Kopp/ Dr. Hammermann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>werden müssen (Verfahren D-477)), die nur bei <5% aller CF-Patienten vorkommen. Die Rekrutierung einer ausreichenden Anzahl von Patienten aus diesen Gruppen, um einen statistisch signifikanten Zusatznutzen zu erheben, erscheint daher für bestimmte vom IQWiG geforderte Endpunkte nicht realistisch. Dies darf aber nicht dazu führen, dass diese Patienten aufgrund der Seltenheit ihrer Erkrankung schlechter gestellt werden als Patienten mit häufigeren Erkrankungen.</i> <i>Darüber hinaus ergibt sich zusammenfassend für die Mehrzahl der Parameter, die für eine Evaluation des Zusatznutzens herangezogen werden können, folgendes Problem, wenn es um die vom IQWiG geforderte klinische Relevanz i.S. von „spürbaren“ Veränderungen geht: die Mehrzahl der CF-Patienten in Deutschland haben erfreulicherweise aufgrund der ausgedehnten symptomatischen CF-Therapie einen Gesundheitszustand, bei dem wahrscheinlich keiner der vom IQWiG als patientenrelevant eingestuften Parameter durch eine medikamentöse Intervention eine für die Patienten „spürbare Veränderung“ induziert [15].</i> <i>Wir empfehlen dringlich, in der Nutzenbewertung von CFTR-Modulatoren auf funktionelle Surrogatparameter zu fokussieren, wie z.B. das Ansprechen im Schweißtest, oder auch post-marketing-Analysen von Registerdaten heranzuziehen, an denen man die geringen klinischen Veränderungen durch einen CFTR-Modulator</i>	

Stellungnehmer: Prof. Kopp/ Dr. Hammermann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>an größeren Populationen darstellen kann, als dies in konventionellen klinischen Studien möglich ist.</i>	

Literaturverzeichnis

1. Gustafsson, P. M., P. Aurora, and A. Lindblad. Evaluation of Ventilation Maldistribution as an Early Indicator of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Eur Resp J*. 2003. 22 (6): 972–79.
2. 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. 193(1):60-7. VanDevanter, Donald R., Jennifer S. Kahle, Amy K. O'Sullivan, Slaven Sikirica, and Paul S. Hodgkins. Cystic Fibrosis in Young Children: A Review of Disease Manifestation, Progression, and Response to Early Treatment. *J Cys Fib*. 2016. 15 (2): 147–57.
3. Stahl M, Wielpütz MO, Graeber SY, Joachim C, Sommerburg O, Kauczor HU, Puderbach M, Eichinger M, Mall MA 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*. 2017. 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*. 2019. 199(10):1238-1248
5. Davies JC, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelman WE, Sawicki GS, Southern KW, Robertson S, Green Y, Cooke J, Rosenfeld M; KIWI Study Group. 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(2): 107-15
6. Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, Wang LT, McKee C, Campbell D, Tian S, Schneider J, Cunningham S, Davies JC; ARRIVAL study group. 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. *Lancet Respir Med*. 2018. 6(7):545-553.
7. Davis, Pamela B., Mark D. Schluchter, and Michael W. Konstan. Relation of Sweat Chloride Concentration to Severity of Lung Disease in Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2004. 38(3), : 204–9.
8. 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 Resp J*. 2018. 51(6). Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevínek P. ECFS Best Practice Guidelines: The 2018 Revision. 2018. *J Cys Fib*. 17 (2): 153–78.
9. Pressemitteilung des G-BA: Screening auf Mukoviszidose für Neugeborene beschlossen (20 Aug 2015)
<https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/585/>
10. Aaron SD, Stephenson AL, Cameron DW and Whitmore GA. A statistical model to predict one-year risk of death in patients with cystic fibrosis. *J Clin Epidemiol*. 2015; 68: 1336-45.
11. Hulzebos EH, Bomhof-Roordink H, van de Weert-van Leeuwen PB, et al. Prediction of mortality in adolescents with cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exerc*. 2014; 46: 2047-52.
12. VanDevanter DR, Wagener JS, Pasta DJ, et al. Pulmonary outcome prediction (POP) tools for cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45: 1156-66.
13. L.Nährlich (Hrsg.), M. Burkhart, J. Wosniok (Hrsg.) Deutsches Mukoviszidoseregister. Berichtsband 2017.
14. Rubin JL, Thayer S, Watkins A, Wagener JS, Hodgkins PS and Schechter MS. Frequency and costs of pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis in the United States. *Curr Med Res Opin*. 2017; 33: 667-74.
15. Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, et al. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307: 2269-77.
16. 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.
17. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, Mainz JG, Rodriguez S, Li H, Yen K, Ordoñez CL, Ahrens R; VX08-770-103 (ENVISION) Study Group. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013. 187(11):1219-25
18. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, Griesse M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q,

- Rodriguez S, Yen K, Ordoñez C, Elborn JS; VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011. 365(18):1663-72
19. Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, Nair N, Simard C, Han L, Ingenito EP, McKee C, Lekstrom-Himes J, Davies JC. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2017 Nov 23;377(21):2024-2035
 20. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, Wang LT, Ingenito EP, McKee C, Lu Y, Lekstrom-Himes J, Elborn JS. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*. 2017 Nov 23;377(21):2013-2023
 21. Kent L, Reix P, Innes JA, et al. Lung clearance index: evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014; 13: 123-38.

5.7 Stellungnahme des vfa

Datum	23.12.2019
Stellungnahme zu	Ivacaftor (Kalydeco®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Dezember 2019 eine vom IQWiG veröffentlichte Nutzenbewertung zu Ivacaftor (Kalydeco®) von Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH veröffentlicht. Das Orphan Drug Ivacaftor ist zugelassen zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose). Das Verfahren zu Ivacaftor bezog sich auf das neue Anwendungsgebiet der Kinder im Alter zwischen 12 bis 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und 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. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA Best-Supportive-Care festgelegt. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Sowohl die vorgelegte einarmige Studie wie auch den Evidenztransfer aus Studienergebnissen zu älteren Kindern lehnt das IQWiG ab.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Anerkennung des Evidenztransfers Bei dem zu bewertenden Anwendungsgebiet der Kinder mit zystischer Fibrose im Alter zwischen 12 bis 24 Monate 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. Die Vorgehensweise in der Nutzenbewertung ignoriert damit zum einen die Erkenntnisse aus den	In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen von 6 bis 11 Jahren bzw. 12 bis 18 Jahren auf Kinder von 12 bis < 24 Monate mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 zwischen 12 bis 24 Monate ausgeht. Insb. steht das Vorgehen des IQWiG im Widerspruch zur Intention des Gesetzgebers im AM-VSG, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen.	Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe angenommen wird. [Es wird auf die Kommentierungen auf S. 54 bis 57 verwiesen]

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Ivacaftor(D-431, D-476, D-477, D-478, D-479, D-480, D-481)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Januar 2020
von 10.03 Uhr bis 12.30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Bönisch
Herr Dr. Patchev
Frau Schmeding
Herr Dr. Dr. Banik

Angemeldeter Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e. V. (AGAM)** und die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP); CF Zentrum an der Charité Berlin:**

Herr Dr. Schwarz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **BIO Deutschland e. V.:**

Herr Kahnert
Frau Dr. Tyler-Weißhaupt

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

Herr Petry
Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer für die **Charité – Universitätsmedizin Berlin:**

Herr Prof. Dr. Mall

Angemeldete Teilnehmerin für die **Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM):**

Frau Dr. Stahl

Angemeldete Teilnehmerin für die **Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP):**

Frau Dr. Hammermann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Medizinische Hochschule Hannover (MHH):**

Herr Prof. Dr. Dr. Tümmeler

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Essen (UK Essen):**

Herr Dr. Sultharsan

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ein frohes neues Jahr wünschen wir Ihnen noch. Wir behandeln Ivacaftor in allen Facetten. Wir machen Geschichtsbewältigung seit 2012. Damals hatten wir den ersten Beschluss; es war einer der ersten AMNOG-Beschlüsse. Wir haben insgesamt sieben Anwendungsgebiete, über die wir heute sprechen, sechsmal die Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Grenze, einmal neues Anwendungsgebiet. Basis all dessen, was wir im Folgenden erörtern wollen, sind Dossierbewertungen des IQWiG vom 28.11.2019. Zu denen haben Stellung genommen Vertex als pharmazeutischer Unternehmer, als Kliniker Herr Dr. Sultharsan vom Universitätsklinikum Essen, Herr Dr. Nährig, Mukoviszidose-Zentrum für Erwachsene, Medizinische Klinik V, LMU, Herr Dr. Poplawska, Universitätsmedizin Mainz, Herr Professor Dr. Mall, Mukoviszidose-Zentrum und Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Charité Berlin, Frau Privatdozentin Dr. Dittrich von der Medizinischen Hochschule Hannover für die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose, Herr Professor Dr. Dr. Tümmler von der Medizinischen Hochschule Hannover. Als Fachgesellschaften haben Stellung genommen die DGP und die Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie, der Verband forschender Arzneimittelhersteller, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und BIO Deutschland.

Ich muss für das Wortprotokoll feststellen, wer heute hier ist. Ich will in diesem Zusammenhang darauf hinweisen, dass wir wie üblich Wortprotokoll führen. Ich bitte Sie deshalb darum, wenn Sie das Wort ergreifen, das Mikrofon zu benutzen sowie Ihren Namen und entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft zu nennen.

Für den pharmazeutischen Unternehmer Vertex sind anwesend Herr Bönisch, Herr Dr. Patchev, Frau Schmeding und Herr Dr. Dr. Banik, für die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e. V., AGAM, und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, die DGP, und das CF Zentrum an der Charité Berlin Herr Dr. Schwarz, für die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose Frau Dr. Stahl, für die Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie Frau Dr. Hammermann, für die Medizinische Hochschule Hannover Herr Professor Dr. Dr. Tümmler, für das Universitätsklinikum Essen Herr Dr. Sultharsan, für den vfa Herr Dr. Rasch, für den BPI Herr Petry und Herr Dr. Wilken, für die Charité Herr Professor Dr. Mall, für BIO Deutschland Herr Kahnert und Frau Dr. Tyler-Weißhaupt. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Wir haben heute eine etwas komplexere Anhörung, weil wir verschiedene Anwendungsgebiete haben. Mein Vorschlag wäre, ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht einleitend die wichtigen Punkte zu allen Verfahren darzustellen. Was ich Ihnen als Option eröffnen würde, wenn Sie das einrichten können, ist, dass wir zunächst zu den verfahrensübergreifenden Aspekten – Endpunkte etc. pp. – etwas vortragen. Ich werde danach die Diskussion auf alle Fälle so gestalten, dass wir zunächst jenseits der Einzeldossiers über die allgemeinen Fragestellungen – was sind relevante Endpunkte, Surrogatparameter etc. pp.? – diskutieren. Anschließend werden die einzelnen Anwendungsgebiete aufgerufen. Ich überlasse es Ihnen, ob Sie in Ihrem einleitenden Vortrag

das entsprechend splitten wollen oder nicht. Sie können auch, wenn Sie wünschen, das komplette Portfolio abarbeiten. – Wer macht das? – Frau Schmeding, bitte schön.

Frau Schmeding (Vertex): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einführenden Worte. Wir freuen uns, heute erneut über Ivacaftor in der Mono- und auch der Kombinationstherapie zu sprechen, ein Produkt, welches bereits diskutiert wurde und vom G-BA positiv beschieden wurde.

Zuerst möchte ich Ihnen kurz die Herren an meiner Seite vorstellen. Zu meiner Linken ist Herr Dr. Alexandre Patchev. Er wird federführend auf die Fragen zur Monotherapie eingehen. Er ist bei uns in der Medizin tätig. Daneben sitzt Herr Bönisch. Er ist ebenfalls bei uns in der Medizin. Er wird den Fokus auf die Fragen der Kombinationstherapie legen. Ganz links sitzt Herr Dr. Dr. Norbert Banik, statistischer Experte, der uns bei der Dossiererstellung unterstützt.

Der Schwerpunkt von Vertex ist die zystische Fibrose. Hier forschen wir seit über 20 Jahren mit dem Ziel, allen betroffenen Patienten eine kausale Therapie, das heißt, eine Therapie, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt, ermöglichen zu können. Die zystische Fibrose, auch bekannt als Mukoviszidose, ist eine seltene, angeborene und lebensverkürzende Multiorganerkrankung. Im Verlauf der Erkrankung kommt es zu strukturellen Schäden, zur Einschränkung verschiedener Organsysteme wie der Lungenfunktion oder auch der Bauchspeicheldrüse. Sie können sich eine eingeschränkte Lungenfunktion vorstellen, wie wenn Sie Ihr Leben lang durch einen Strohhalm atmen, der mit der Zeit dünner und dünner wird. Letztlich kommt es bei der zystischen Fibrose zu einem Organversagen. Das führt dazu, dass einige Betroffene irgendwann in ihrem Leben zum Beispiel eine Lungentransplantation benötigen; denn immer noch sterben Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von circa 33 Jahren. Das ist ein Alter, in dem gesunde Menschen gerade in der Blüte ihres Arbeitslebens stehen und oftmals eine Familie gründen.

Die Ursache der Mukoviszidose ist ein Fehler im Erbgut, in dem sogenannten CFTR-Gen. Menschen, die an zystischer Fibrose erkrankt sind, haben hier eine Mutation. Das heißt, das CFTR-Gen ist mutiert und kann somit seine Aufgabe nicht mehr richtig ausführen. Entweder wird kein oder nicht genügend CFTR-Chloridkanal produziert, der je nachdem seine Funktion auch nicht richtig ausüben kann.

Obwohl wir bei der zystischen Fibrose von einer einzigen Erkrankung sprechen, gibt es circa 350 krankheitsverursachende Mutationen. Das erklärt auch, warum wir zur Behandlung der zystischen Fibrose und zur Behandlung verschiedener Patienten verschiedene Wirkstoffe oder auch Wirkstoffkombinationen benötigen.

Die Strategie von Vertex ist, präzise, hochinnovative Arzneimittel zu entwickeln, die genau die zugrundeliegende Ursache – wir sprechen von einer genetischen Erkrankung – adressieren. Wir nennen das die CFTR-Modulation. Das heißt, die CFTR-Modulation sorgt dafür, dass das CFTR-Protein wieder funktioniert und somit die Krankheitsprogression gebremst werden kann.

Ivacaftor – Sie hatten es eben schon angesprochen, Herr Hecken – ist 2012 das erste Mal in der Monotherapie zugelassen worden. Ivacaftor ist der Backbone aller CFTR-Modulationen. Seit seiner Zulassung hat er bereits beeindruckende Ergebnisse sowohl in klinischen Studien als auch im Versorgungsalltag gezeigt. Aber seitdem hat es bereits einige weitere Zulassungen sowohl in anderen Mutationen als auch Altersgruppen gegeben; denn das Ziel von Vertex ist, immer weiter in Mustern die Lücke zum Neugeborenen-Screening zu schließen.

Aber nicht allen Patienten ist mit Ivacaftor in der Monotherapie geholfen. Bei der Mehrheit der Patienten liegen Mutationen vor, die noch komplexere pathobiologische Veränderungen bedingen. Hier braucht es einen Kombinationspartner, einen weiteren Wirkstoff, wie Tezacaftor, der zusammen in der Kombinationstherapie mit Ivacaftor bereits Bestandteil einer Anhörung war, die im letzten Frühjahr stattfand. Auch hier haben wir einen positiven Wert gesehen.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass unabhängig von Alter oder Mutation Ivacaftor sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie in den zugelassenen Anwendungsgebieten eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion und eine deutlich bessere Lebensqualität für Patienten bietet, und das bei einem Sicherheitsprofil auf Placeboniveau.

Damit bin ich mit meinen allgemeinen einführenden Worten am Ende und übergebe, wenn Sie einverstanden sind, das Wort an meine Kollegen Herrn Patchev und Herrn Bönisch, die näher auf die medizinischen Einzelheiten der Monotherapie und der Kombinationstherapie eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schmeding. – Herr Patchev.

Herr Dr. Patchev (Vertex): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Auch von mir ein gutes neues Jahr! Sie haben soeben von Frau Schmeding gehört, dass verschiedene Mutationen über unterschiedliche pathobiologische Mechanismen zum Krankheitsbild der Mukoviszidose führen können. Bei den Patienten mit sogenannten Gating-Mutationen ist die Pathobiologie im Grunde genommen recht einfach. Das CFTR ist ein Kanalprotein. Es sitzt an der Oberfläche von Epithelzellen und ist aufgrund dieser Mutation verschlossen. Das heißt, das Chlorid kann nicht aus den Zellen hinausgehen. Wenn das Chlorid nicht aus den Zellen hinaustransportiert wird, kann es auch nicht osmotisch Wasser mit sich ziehen und so die Sekrete verflüssigen. Aufgrund dieser Fehlfunktion ist der Schleim in der Lunge zähflüssig, und Sekrete von Drüsen wie im Verdauungsorgan die Bauchspeicheldrüse sind ebenfalls zähflüssig. Es kommt dadurch zu einem Teufelskreis aus mechanischer Verstopfung von Bronchien oder Drüsengängen, Infektionen, Entzündungen und dadurch zu dem Funktionsverlust und irreversiblen Schäden und Vernarbungen der betroffenen Organe.

Diese Erkrankung beginnt bereits im Mutterleib. Viele Säuglinge haben bereits kurz nach der Geburt einen mechanischen Darmverschluss und entwickeln gravierende Fehlfunktionen der Bauchspeicheldrüse im ersten Lebensjahr, die im unbehandelten Verlauf zu einer Unterernährung führen. Andererseits kann durch diese Vernarbung der Bauchspeicheldrüse im Erkrankungsverlauf auch ein Diabetes entstehen. In der Lunge sind bei diesen jungen Säuglingen teilweise irreversible Veränderungen wie Vernarbungen oder Bronchiektasen zu sehen. Mit zunehmendem Alter nehmen diese immer mehr zu, wodurch ein Teufelskreis aus Minderbelüftung von Lungenarealen, Infektionen, Entzündungen und letztendlich weiteren Schäden an der Lunge entsteht. Aus diesen verschiedenen Teufelskreisen entsteht eine immer größer werdende Spirale der Progression, wenn man so will, an deren Ende bei der Mehrheit der Patienten, wie Sie gerade gehört haben, entweder eine lebensrettende Lungentransplantation oder der Tod durch Ersticken steht.

Ivacaftor wird zusätzlich zu der symptomatischen Therapie gegeben. Im Gegensatz zu dieser wirkt Ivacaftor bei den Patienten mit Gating-Mutationen ganz gezielt an dieser mutationsbedingten Fehlfunktion des CFTR und führt dazu, dass der Kanal aufgeht. Somit wirkt Ivacaftor direkt an diesem Defekt, der den beschriebenen Teufelskreisen zugrunde liegt.

Was bedeutet das für die Patienten mit Gating-Mutationen? Diese Patienten profitieren sehr stark von der Ivacaftor-Therapie. Das zeigen nicht nur die Daten der klinischen Studien, sondern auch Registerdaten aus dem klinischen Alltag. Die Lungenfunktion wird deutlich und nachhaltig verbessert. Je früher wir mit der Therapie beginnen, desto deutlicher kann die Progression diesbezüglich gebremst werden. Die Patienten profitieren von einer erheblichen Reduktion von pulmonalen Exazerbationen. Das sind schwere entzündliche Ereignisse, die mit verschlechtertem Gesundheitszustand und reduzierter Lebensqualität einhergehen. Die Exazerbationen gelten auch als der Haupttreiber für die Entstehung weiterer irreversibler Lungenschäden wie Vernarbungen oder Bronchiektasen.

Unter Ivacaftor zeigen die Patienten deutliche und relevante Verbesserungen ihrer Lebensqualität. Dabei ist das Sicherheitsprofil von Ivacaftor sowohl in den klinischen Studien als auch im Alltag durchaus mit dem anderer CFTR-Therapien vergleichbar. Aufgrund dieser Erkenntnisse und nicht nur aufgrund eines Orphan-drug-Status hat der G-BA Ivacaftor bei Patienten mit Gating-Mutationen in der Vergangenheit einen Zusatznutzen attestiert und quantifiziert. Auch deshalb ist Ivacaftor aus der Standardtherapie der Mukoviszidose bei Patienten mit Gating-Mutationen nicht mehr wegzudenken.

Das Ziel der Therapie bei einer angeborenen, aggressiv fortschreitenden Erkrankung, die man bereits kurz nach der Geburt dank Neugeborenen-Screening diagnostiziert, ist es, die Progression so weit wie möglich zu bremsen. Aus diesem Grund diskutieren wir heute über ein neues Anwendungsgebiet für Patienten mit Gating-Mutationen ab dem zwölften Lebensmonat. Bei diesen Kleinkindern führt Ivacaftor zu einer starken Verringerung des Schweißchlorids. Das ist ein Parameter, der bei Mukoviszidose aufgrund der Fehlfunktion des CFTR sehr stark erhöht ist und daher sowohl für die Diagnose als auch als Wirksamkeitsparameter für die CFTR-Modulatoren wie Ivacaftor genutzt wird. Während man früher sagte, dass Kinder, die beim Kuss auf die Stirn salzig schmecken, früh sterben werden, erreichen wir heute mit Ivacaftor bei kleinen Kindern sogar Werte, die man sonst nur beim Gesunden sieht. Unter Ivacaftor werden auch Parameter verbessert, die die Funktion der Bauchspeicheldrüse und Entzündungsprozesse der Bauchspeicheldrüse abbilden, also jenem Organ, das als erstes bei dieser aggressiven Form der Mukoviszidose zerstört wird. Auch hier erreichen wir teilweise Werte wie bei einem Gesunden.

Auch mit der besten symptomatischen Therapie würden im weiteren Krankheitsverlauf diese Kinder in die Teufelskreise der Progression geraten aus zunehmender Unterernährung, Verlust von Lungenfunktion, zunehmenden Exazerbationen, irreversiblen Organschäden bis hin zur Notwendigkeit einer lebensrettenden Lungentransplantation. Daher gilt es, mit einer kausal ansetzenden Therapie mit Ivacaftor möglichst früh zu beginnen, um so den Krankheitsverlauf zu modifizieren.

Die Daten aus dem klinischen Alltag zeigen uns, dass, je früher die Ivacaftor-Therapie begonnen wird, desto deutlicher die Progression gebremst werden kann. Daten aus der größten bislang verfügbaren Registerstudie mit mehr als 1.500 mit Ivacaftor behandelten Patienten mit Gating-Mutationen zeigen nicht nur die Reduktion der pulmonalen Exazerbationen im Behandlungsalltag, sondern liefern auch erste Hinweise auf Vorteile dieser Therapie in Bezug auf das Überleben der Patienten und die Notwendigkeit von Organtransplantationen. Es sind somit weitere Belege für patientenrelevante Vorteile, die Ivacaftor zum festen Bestandteil des Therapiestandards bei CF gemacht haben.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, ich komme mit meinen Ausführungen zur Monotherapie zum Ende und übergebe, sofern Sie erlauben, das Wort an Herrn Bönisch zum Thema Ivacaftor in der Kombinationstherapie. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Patchev. – Herr Bönisch, bitte.

Herr Bönisch (Vertex): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Neben der Monotherapie ist Ivacaftor auch in der Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor zugelassen. Dabei handelt es sich um Patienten mit der Mutation F508del, die deutlich schwieriger zu behandeln ist. Hier ist zusätzlich ein sogenannter Korrektor notwendig: Tezacaftor, der dafür sorgt, dass das CFTR-Protein, dass der CFTR-Chloridkanal überhaupt erst an die Zelloberfläche kommt.

Für die F508del-homozygoten Patienten im Anwendungsgebiet A ist Ivacaftor in der Kombinationstherapie eine mit Vorteilen versehene kausale Therapieoption. Im indirekten Vergleich mit der zVT Lumacaftor/Ivacaftor sehen wir insgesamt eine sehr ähnliche Wirksamkeit. Wir sehen Vorteile für Ivacaftor in der Kombinationstherapie in der Lungenfunktion und in der Lebensqualität, und wir sehen Vorteile bei den Hospitalisierungen.

Die Langzeitdaten aus den offenen Verlängerungsstudien zeigen, dass beide Medikamente in der Lage sind, die Progression der Lungenerkrankung zu bremsen, also langfristig für einen besseren Erhalt der Lungenfunktion sorgen. Dabei ist das Ausmaß für Ivacaftor in der Kombinationstherapie stärker ausgeprägt als bei Lumacaftor/Ivacaftor.

Welche weiteren für die Patienten relevanten Vorteile hat Ivacaftor in der Kombinationstherapie? Zum einen ist das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil verbessert. Anders als bei der zVT kommt es hier nicht zur Zunahme respiratorischer unerwünschter Ereignisse wie Brustenge oder Atemnot. Das wiederum führt zu einer verbesserten Therapietreue. Dieses verbesserte Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil war es auch, das ausschlaggebend war für die Bestätigung des Orphan-drug-Status sowohl für Ivacaftor als auch für den Kombinationspartner Tezacaftor/Ivacaftor durch die EMA. Zum anderen sehen wir für Ivacaftor in der Kombinationstherapie ein deutlich verbessertes Arzneimittelwechselwirkungsprofil. Anders als Lumacaftor führt Tezacaftor nicht zur Induktion von CYP3A4. Dies erlaubt, wie wir bereits in der Anhörung im April diskutiert haben, die alten Therapieschemata weiter wie gehabt und optimiert umzusetzen. Dies betrifft eine Vielzahl von Medikamenten zur Behandlung von Komorbiditäten der Mukoviszidose wie Medikamente zur Behandlung von Infektionen mit Mykobakterien oder Pilzen, Medikamente zur Behandlung gastroösophagealer Refluxkrankheit, antientzündliche Therapien und Antidepressiva.

Zudem ist für die Gruppe aller konzeptionsfähigen Frauen wichtig, dass mit Ivacaftor in der Kombinationstherapie der Einsatz hormoneller Kontrazeptiva uneingeschränkt wirksam ist.

Für die Patienten im Anwendungsgebiet B mit einer CFTR-Restfunktions-Mutation und einer F508del-Mutation ist Ivacaftor in der Kombinationstherapie die erste kausale Therapieoption überhaupt. Diese Patienten zeigen zwar, verglichen mit den F508del-homozygoten Patienten, eine verzögerte Krankheitsmanifestation, aber diese Patienten sterben noch immer 20 bis 25 Jahre früher als die Allgemeinbevölkerung.

Schaut man sich die Pathobiologie dieser Patienten an, versteht man auch, warum sie so gut von der Therapie profitieren. Wie ich schon gesagt habe: Diese Patienten haben eine Mutation mit CFTR-Restfunktion, die in der Regel leichter behandelt werden kann. Das sieht man sehr

klar an den Studiendaten. Bereits nach acht Wochen sehen wir eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion und der Lebensqualität. Diese Effekte sind auch nach zwei Jahren in der Langzeitstudie stabil. Bei diesen Patienten scheint die Progression der Lungenerkrankung gestoppt, und diese Patienten können wieder richtig am Leben teilnehmen.

All diese Aspekte führen dazu, dass Ivacaftor in der Kombinationstherapie im deutschen Behandlungsalltag sehr gut angenommen worden ist.

Ich möchte zusammenfassen. Wir sehen für Ivacaftor sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombinationstherapie direkt für die Patienten erfahrbare, patientenrelevante Vorteile durch die beschriebenen Verbesserungen der Morbidität, die Verbesserung der Lebensqualität, und das alles bei einem Sicherheitsprofil auf Placeboniveau.

Wir freuen uns auf eine angeregte Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Bönisch. – Frau Bickel, wollen Sie zu Beginn allgemeine Fragen stellen?

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Würden Sie bestätigen, dass die Therapie so früh wie möglich begonnen werden soll? Wir haben die Schwierigkeit, dass wir zumindest in der Gating-Mutation 551D in der Studie ab zwölf Jahren statistisch signifikante Ergebnisse insbesondere bei den pulmonalen Exazerbationen und auch bei Morbiditäts- und Lebensqualitätsparametern sehen, diese Parameter aber bei sechs Jahren und weiter heruntergebrochen – das sind auch die anderen Gating-Mutationen –, zwei Jahre und zwölf Monate, letztendlich noch nicht anschlagen. Würden Sie trotzdem sagen, man soll diese Therapie so früh wie möglich beginnen?

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

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Nach dem, was wir bisher über den Beginn und den Verlauf der Lungenerkrankung bei Mukoviszidose wissen, würden wir das absolut befürworten, diese Frage absolut bejahen, und zwar aufgrund von Untersuchungen an Neugeborenenkohorten, also Kindern, die im Rahmen des Neugeborenen-Screenings diagnostiziert wurden. Vorreiter waren dort Kollegen aus Australien, die diese Kinder von Geburt an ganz ausführlich verfolgt und untersucht haben, auch mit bronchoalveolärer Lavage, mit Lungenfunktionsmethoden für Säuglinge und mit Computertomographien der Lunge. Sie haben bereits im Alter von drei Monaten erhebliche Lungenveränderungen im Rahmen einer neutrophilen Entzündung gesehen, aber auch von Mukusobstruktion der Atemwege, die zum sogenannten Air Trapping führt, und auch schon erste Veränderungen, die in Richtung chronisch entzündlicher und destruktiver Veränderungen der Atemwege gehen, also frühe Bronchiektasen. Das heißt, wir wissen heute von diesen neueren Endpunkten und invasiveren Untersuchungen in Beobachtungsstudien, dass die Lungenerkrankung im Säuglingsalter beginnt und lange beginnt, bevor sie klinisch auffällig, symptomatisch wird. Wir kennen den Verlauf der Erkrankung, wir wissen, dass die initialen Veränderungen, Entzündungen, Infektion, Mukus, potenziell reversibel sind, aber immer in irreversible Lungenveränderungen und Lungendestruktion übergehen. Das ist eine ganz starke Rationale, mit der Therapie so früh wie möglich, aus unserer Sicht idealerweise schon im Säuglingsalter, zu beginnen

Es kommt ein zweiter Aspekt hinzu, der schon kurz erwähnt wurde: Die Frühtherapie mit Ivacaftor bei Gating-Mutationen hat gezeigt, dass sich sogar die Funktion der

Bauchspeicheldrüse, des exokrinen Pankreas, bessern kann. Wenn wir später über Biomarker sprechen, werden wir viel über den Schweißtest sprechen. Die Sekretion von Verdauungsenzymen durch die Bauchspeicheldrüse ist ein starker Biomarker. Bei Studien mit kleinen Kindern wurde zum ersten Mal gezeigt, dass die Funktion verbessert werden kann. Das ist ein zweites wichtiges Argument für einen möglichst frühen Therapiebeginn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mall. – Herr Tümmler, hatten Sie sich noch gemeldet?

Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH): Eine zusätzliche Anmerkung. Aus den Registerdaten hat man gesehen, dass erwachsene Patienten unter der Therapie mit Ivacaftor eine Verringerung des jährlichen Verlustes an Lungenfunktion hatten. Bei den Adoleszenten sieht man, die bleiben stabil, die Lungenfunktion bleibt gleich, während man bei Kindern eine Besserung der Lungenfunktion im Verlauf der Jahre sieht. Daher bestätigt sich das, was Herr Mall gesagt hat. Daraus kann man die Option ableiten: Je früher man anfängt, desto besser ist man präventiv tätig und kann damit die vorgegebenen Sekundärkomplikationen der Mukoviszidose verhüten.

Spektakulär in diesem Zusammenhang ist ein in diesem Jahr veröffentlichtes Tiermodell – normalerweise sprechen Sie darüber nicht, weil es bewusst keine Menschen sind, aber das CFTR-Gen ist sehr nahe am Menschen bei einem Tier namens Frettchen –, in dem man gezeigt hat, dass, wenn man quasi intrauterin ein G551D-Frettchen mit Ivacaftor behandelt, postnatal keine Krankheitserscheinungen auftreten. In dem Moment, wo man das Medikament weglässt, hat man innerhalb von Tagen die typischen Dinge, die Herr Mall gerade beschrieben hat, wie Mukusretention, Infektionsdispositionen, Pankreasausfall, manifestiert.

Wir haben etwas Besonderes. Es ist eine angeborene Erkrankung, bei der man, wenn Sie so wollen, prinzipiell schon postkonzeptionell angreifen könnte, um die Sekundärkomplikationen zu verhüten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Tümmler. – Herr Schwarz, bitte.

Herr Dr. Schwarz (AGAM, DGP): Was passiert, wenn man genau die frühe Therapie nicht gibt? Was ich persönlich im Rahmen der Transition erlebe – zwischen 12 und 18 Jahren sollen die jugendlichen Patienten zum Erwachsenenmediziner kommen –, ist, dass immer mehr eine normale Lungenfunktion – was erfreulich ist – und ein normales Gewicht haben. Was wir aber bei fast allen Patienten sehen, ist eine Veränderung im Rahmen der Untersuchung der Lunge, also im Röntgenbild oder im CT oder im MRT der Lunge, das heißt, es ist eine Veränderung, die man bei allen Patienten sieht und am liebsten nicht sehen möchte, weil das die Prognose bestimmt. Hier kann ich nur bestätigen, was die Vorredner schon gesagt haben: dass das dazu führt, dass Patienten nicht mehr gesund sind, wenn sie zum Erwachsenenmediziner kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich habe zum gleichen Themenkomplex eine Nachfrage, vielleicht ein bisschen anders gestellt. Herr Mall hat gut dargestellt, dass die Krankheit früh einsetzt und progressiv ist. Es wurde auch gesagt, dass die frühzeitige Intervention wichtig sei, weil man damit Strukturveränderungen verzögern kann. Aus meiner Sicht sagt die Datenlage genau das Gegenteil. Wir sehen relativ stabile und gute Effekte bei den Zwölfjährigen in dieser Studie, in dem Evidenzkörper, den wir vorliegen haben. Wir sehen bei den Sechs- bis Elfjährigen keine so guten Effekte mehr. Was wir vor allen Dingen nicht sehen, ist bei den Zwei- bis Fünfjährigen

eine Verbesserung in den Surrogatparametern, die diese Strukturveränderungen anzeigen wollen.

Aus meiner Sicht sieht es im Moment so aus, dass wir das symptomatisch gut behandeln können und bei den älteren Patienten tatsächlich Erfolge erzielt werden. Wenn die Krankheit noch nicht vorliegt, sehen wir im Moment aus den guten kontrollierten Studien – das ist bei den ganz Kleinen nur die Cross-over-Studie – bei den Zwei- bis Fünfjährigen gerade bei den Parametern, die uns die Strukturveränderungen anzeigen wollen, keinen Effekt. Insofern habe ich die Argumentation, dass wir früh einsetzen wollen – auch wenn es sehr plausibel ist, das zu tun, weil die Krankheit früher einsetzt –, nicht nachvollziehen können. Die entscheidende Frage, die wir hier beantworten müssen, ist: Bewirkt der Einsatz von Ivacaftor eine Verzögerung dieser Strukturveränderungen? Dafür haben wir aus meiner Sicht keine überzeugenden Daten.

Was aus dem Register vorliegt, klingt erst einmal schön. Man weiß aber nicht, wie der natürliche Verlauf bei diesen Patienten gewesen wäre. Das heißt, wenn man einen dramatischen Effekt postulieren wollte, müsste man eine Vergleichsgruppe heranziehen, die uns zeigt, dass das auch bei den Jüngeren dramatisch schlechter wird. Es könnte sein, dass es sich auch bei denen nicht groß verändert, was in den Studien, die wir vorliegen haben, auch zum Ausdruck kommt. Bei den guten Vergleichen sehen wir also keinen Unterschied. Alles andere scheint für mich eher ein Postulat zu sein als eine Sache, die auf Fakten beruht, die wir hier normalerweise für eine Zusatznutzenaussage heranziehen würden. Ich würde gerne verstehen, wie Sie dazu kommen, das anders zu sehen.

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

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Sie haben recht, es sind frühe strukturelle Veränderungen. Die Spirometrie oder auch das Gasauswaschverfahren, um die derzeitigen Endpunkte zu messen, sind insensitive. Wir kennen aber den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Wir wissen, wie Herr Schwarz es dargestellt hat, all die Zwei- bis Fünfjährigen entwickeln Bronchiektasen, entwickeln eine schwere Destruktion der Lunge, an der sie sterben. Deshalb ist für mich in diesem Kontext wichtig, auf die Biologie einzugehen. Da gibt es zwei Aspekte. Wir haben einmal als Surrogatparameter der CFTR-Funktion, wenn man so will, den Schweißtest. Wir haben, wie ich eben schon erwähnt habe, als Surrogatparameter für die exokrine Pankreasfunktion die Pankreas-Elastase. Die Studie der Kinder im Alter von zwei bis fünf Jahren hat gezeigt, dass ein erheblicher Teil dieser Kinder von Pankreasinsuffizienz in einen Bereich der Pankreassuffizienz kommt. Es ist für uns Ärzte ein wirklich durchschlagender Befund.

Der Schweißtest kommt in den oberen Normalbereich. Aus Funktionsmessungen, die wir im Deutschen Zentrum für Lungenforschung gemacht haben, unabhängig von Vertex, gemeinsam mit Herrn Tümmler, haben wir gefunden, dass die Korrektur im Bereich von 50 Prozent liegt. Das ist erheblich. Und wir kennen aus unserer Praxis eine ganze Reihe von Patienten mit sogenannten Restfunktionsmutationen, die von Geburt an eine Restfunktion in diesem Bereich haben. Von denen wissen wir aus epidemiologischen Studien aus den Registern, dass der Krankheitsverlauf über das Leben deutlich milder ist. Das spricht für uns eindeutig, auch wenn es von Ihnen keine anerkannten klinischen oder patientenrelevanten Endpunkte sind, für eine erhebliche biologische Wirkung, die die Rationale der frühen Intervention unterstützt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das heißt also – Sie hatten es vorhin schon angesprochen, Herr Professor Mall; Sie wiederholen es –, dass der beim IQWiG nicht unbedingt im Fokus stehende Schweißchloridwert Goldstandard in der Diagnosestellung ist. Sie unterstreichen – das wurde in den Stellungnahmen schon ausgeführt – die Bedeutung von FEV₁- und IRT-Werten, was die Pankreasfunktionalität angeht. Somit hätten wir das angesprochen. Das wurde in der Nutzenbewertung anders gesehen. – Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich habe das verstanden. Es wäre schön, wenn wir Daten hätten. Eine Frage an den pU: Wieso bekommen wir aus der Studie 123, also der Cross-over-Studie, bei den Zwei- bis Fünfjährigen keine Effekte mitgeteilt? Da sind Pankreasparameter erhoben worden, da sind Lungenparameter erhoben worden, die die Strukturveränderung abbilden sollen, der Gasaustauschtest. Sie haben keinen einzigen Effekt berichtet. Warum nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Patchev.

Herr Dr. Patchev (Vertex): Die Studie 123, die Sie ansprechen, ist als RCT aufgesetzt worden, und zwar mit Drei- bis Fünfjährigen. Bei Zweijährigen geht es in der Regel nicht, einen Lungenfunktionstest zu machen. Die Studie wurde aufgrund schlechter Rekrutierung abgebrochen, weil sie zu dem Zeitpunkt, zu dem sie hätte voll rekrutiert sein sollen, von der Marktzulassung überholt wurde. Dann konnte die Studie nicht rekrutiert werden. Es sind wirklich sehr seltene Mutationen, über die wir sprechen. Auch die G551D-Mutation ist sehr selten. Aus diesem Grund war diese Studie leider nicht mehr machbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich muss zurückfragen. Sie haben eine randomisierte Studie, in die Sie eine bestimmte Zahl von Patienten hineinrekrutiert haben. Sie können Effekte angeben. Sie sind nicht da. Sie haben 10 oder 13 Patienten jeweils in verschiedenen Gruppen. Sie nennen die Endwerte, aber Sie berichten keine Effekte. Warum nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Patchev.

Herr Dr. Patchev (Vertex): Die mir bekannten Daten aus dieser Studie sind im Dossier dargestellt. Andere liegen mir nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Habe ich Sie richtig verstanden: Für Sie ist BSC in diesen Kohorten ab zwölf Monate keine Option? Sie würden immer mit Ivacaftor behandeln? Ich meine BSC on top, zusätzlich, nicht allein Placebo.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Die Antwort ist: Ja, weil es die erste und einzige Therapie ist, die wirklich an dem Basisdefekt der Erkrankung ansetzt. Natürlich würden wir zum jetzigen Zeitpunkt die symptomatische Therapie fortsetzen. Es gibt in den USA die ersten Studien, die untersuchen, inwieweit man das weglassen kann. Das würden wir zum jetzigen Zeitpunkt nicht tun. Es ist jedoch die erste Therapie, die am Basisdefekt ansetzt. Deswegen ist die Antwort ganz klar: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwarz.

Herr Dr. Schwarz (AGAM, DGP): Ich möchte ergänzen: Aus dem gleichen Aspekt, den ich vorhin genannt habe: um gesündere Patienten zu sehen und weniger Bronchiektasen, weniger symptomatische Patienten, so früh wie möglich mit der Therapie anfangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Stahl.

Frau Dr. Stahl (FGM): Wir haben eine Studie mit Inhalation von hypertonem Kochsalz durchgeführt, in die wir Säuglinge mit Mukoviszidose eingeschlossen haben, sehr früh, in den ersten vier Lebensmonaten, und das mit der Inhalation von isotonem Kochsalz verglichen haben. Man sieht, dass es durch die frühe Inhalationstherapie zu einer Verbesserung der Lungenfunktion kommt. Man sieht bei allen Kindern am Ende der Studie mit einem Jahr strukturelle Veränderungen im MRT, was dafür spricht – die Kinder haben nur die Basistherapie bekommen, keine CFTR-Modulation –, dass das nicht ausreichend ist, um alle Veränderungen zu verhindern. Deshalb würden wir uns für einen frühen Beginn der CFTR-Modulation aussprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Tümmler.

Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH): Vielleicht eine allgemeine Mitteilung: Ivacaftor ist einer der wenigen Wirkstoffe, bei denen man den molekularen Mechanismus hat aufklären können, und zwar in diesem Jahr. Man kennt seine Bindungsstelle und hat im rekonstituierten System tatsächlich gezeigt, dass der Basisdefekt, die Ursache der Mukoviszidose, in vitro vollständig kompensiert wird. Das ist ein Goldstandard, den wir normalerweise in der Pharmakotherapie mit der symptomatischen Therapie gar nicht erreichen können. Wir haben eine kausale Behandlung, die wir mittlerweile molekular im Detail beschreiben können. Die Störung der Kanalöffnung, von der Herr Patchev gesprochen hat, wird kompensiert und dadurch der Basisdefekt vollständig beseitigt, in vitro. Ich spreche nicht von in vivo; da gibt es natürlich viele andere Dinge.

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

Frau Dr. Hammermann (GPP): Ich kann mich den Vorrednern nur anschließen. Ziel des Neugeborenen-Screenings ist letztendlich, so früh wie möglich präventiv tätig zu sein. Letztendlich können wir mit den symptomatischen Therapien, die wir im Augenblick in diesem frühen Alter zur Verfügung haben, in vielen Fällen gerade mit Blick auf die Pankreasfunktion und auf die Ernährungssituation die vorhandenen Störungen therapieren. Aufgrund der vorhandenen Studienergebnisse wissen wir, dass wir mit der frühen Therapie mit CFTR-Modulatoren den Krankheitsfortschritt aufhalten können und damit die symptomatische Therapie zurückfahren könnten, wenn wir diese Therapieoption hätten, mit der Schäden schon von vornherein vermieden werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich hätte eine Frage zur Übertragbarkeit der Ergebnisse von älteren Kindern auf junge Kinder bzw. Säuglinge. Sie hatten darauf hingewiesen, dass die strukturellen Schäden bereits früh auftreten, diese klinisch aber erst später sichtbar werden würden. Sie haben auch auf das Neugeborenen-Screening hingewiesen. Was wir bei der Nutzenbewertung

üblicherweise heranziehen, sind Symptome, die man bereits sieht, zum Beispiel Exazerbationen, auch schwerere, oder Symptome, die so beeinträchtigend sind, dass sie eine Auswirkung auf die Lebensqualität haben. Wie sind Ihre Erfahrungen, wann übersetzen sich diese strukturellen Veränderungen, die man mithilfe des Neugeborenen-Screenings schon relativ früh feststellen kann, in den Beginn von Symptomen, die man erfassen kann?

Die andere Frage geht darum: Kann ich Ergebnisse von älteren Kindern auf jüngere extrapolieren? Wie sind Ihre Erfahrungen in der Behandlung? Die Behandlungen sind schon länger zugelassen. Wie unterscheiden sich aus Ihrer Erfahrung Kinder von ein bis zwei Jahren von Kindern von zwei bis sechs Jahren oder Kindern von sechs bis zwölf Jahren und über Zwölfjährigen im Hinblick auf diese zielgerichteten Therapien?

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

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Die Erkrankung vor allem in der Lunge ist extrem heterogen. Das heißt, sie betrifft nicht alle Atemwege gleich. Es ist eine heterogene Erkrankung. Sie betrifft die unterschiedlichen Patienten trotz derselben Mutationen in einem sehr unterschiedlichen Ausmaß. Das hängt mit Umweltfaktoren, mit krankheitsmodifizierenden Genen und natürlich auch mit der Adhärenz an die symptomatische Therapie zusammen. Es ist eine Erkrankung, die am Basisdefekt molekular angreift. Deswegen will ich die Übertragbarkeit mit dem Schweißtest beantworten. Der Schweißtest ist ein Biomarker für die CFTR-Funktion. Wir sehen eine Verbesserung bei Patienten im oberen Normbereich des Schweißchlorids. Wir sind bei 50 Prozent der CFTR-Funktion bei Gesunden. Sie fragten nach der Übertragbarkeit. Die Verbesserung des Schweißchloridwertes war bei den kleinen Kindern mindestens so groß bzw. größer als bei den Jugendlichen oder den Erwachsenen. Das ist die Übertragbarkeit einer molekularen Therapie, wenn man so will.

Zweitens, der Nutzen für die Kinder, für die Patienten im Sinne von Lebensqualität. Ich habe vorhin gesagt, dass bei der Open-label-Studie gesehen wurde, dass sich bei einer substanziellen Subgruppe der Kinder die exokrine Pankreasfunktion erholt hat. Das heißt, die brauchen keine Supplementation mit Pankreasenzymen mehr, können sich normal ernähren, sich dabei normal entwickeln und normal an Gewicht zunehmen. Das ist natürlich eine deutliche Verbesserung der Gesamtsituation dieser Kinder, auch symptomatisch, weil es nicht nur die Lunge ist. Im Kleinkindalter gibt es viele abdominelle Probleme mit Blähungen, mit Durchfall, mit Bauchschmerzen. Genau das wird durch die Frühtherapie besser. Das ist das, was wir in der Klinik sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Frau Müller?

(Frau Dr. Müller: Noch nicht ganz!)

– Frau Müller, bitte schön.

Frau Dr. Müller: Ich hatte gefragt: Wann wird es symptomatisch, wann fängt es an? Wann würde man strukturelle Veränderungen erwarten, beispielsweise Wirksamkeitseffekte – was Sie gerade gesagt haben – auf den Schweißtest, auch bei heterogenem Verlauf, in welchem Alter, dass es sich symptomatisch auswirkt? In der Regel schon mit zwei Jahren? Das sind kleine Studien; es ist eine seltene Erkrankung. Bei den Kleineren hat man einarmige Studien und nicht so viel gesehen. Wann würde man erwarten, dass man es an der Symptomatik deutlich merkt, ab welchem Alter, Heterogenität hin oder her, vielleicht grob erläutert?

Wonach ich auch gefragt habe, waren Ihre Erfahrungen mit Ivacaftor bei den jüngeren Patienten. Wie sind Ihre klinischen Erfahrungen? Es ist noch nicht lange, dass die Kinder so früh behandelt werden. Ist da etwas anders? Reagieren die Patienten anders? Vertragen sie es anders? Es geht zum Beispiel auch um die Pharmakokinetik, die zwar schon bei der Zulassung untersucht worden ist. Gibt es da spezielle Probleme? Wie sind da Ihre Erfahrungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Das sind eine ganze Reihe von Fragen. Pulmonale Exazerbationen sind bei Kleinkindern noch relativ selten, aber ein klassischer patientenrelevanter Endpunkt. In der klinischen Erfahrung werden sie relevant zunehmend im Schulkindalter mit Übergang zum Jugendalter, wo teilweise pubertätsbedingt Probleme mit der Therapieadhärenz eine Rolle spielen. Wie Herr Patchev dargestellt hat, ist es eine seltene Mutation. Das heißt, wir haben auch an den größeren Zentren kleine Gruppen von Patienten, die wir behandelt haben. Bei den Kleinkindern sehen wir klinisch eine deutliche Stabilisierung, insbesondere der abdominalen Symptome, auch der Lunge. Wir machen regelmäßig MRT-Untersuchungen der Lunge und der Nasennebenhöhlen. Wir haben bei einigen Patienten erhebliche morphologische Verbesserungen in beiden Bereichen gesehen, eine deutliche klinische Stabilisierung bei den Patienten, die wir von früh an behandelt haben.

Das andere war die Verträglichkeit?

Frau Dr. Müller: Eine kurze Rückfrage zu dem, was Sie eben gesagt haben. Sie haben eben ausgeführt, dass man bildgebend morphologisch schon früh Verbesserungen sieht, aber die symptomatische Verbesserung speziell bezüglich Exazerbationen erst im Schulalter/Übergang zum Jugendalter in größerem Ausmaß erwartet werden kann. Ich fasse es so zusammen, wenn das okay ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich darf auf die Stellungnahmen hinweisen. Es ist gesagt worden, dass pulmonale Exazerbationen bei Kindern unter sechs Jahren wenig geeignet seien, um das Therapieansprechen numerisch zu erfassen, da es hier häufig virale Infektionen der Atemwege gebe. Das ist im Prinzip eine Bestätigung dessen, was in den Stellungnahmen gesagt worden ist. Ich erwähne das, damit wir es an dieser Stelle im Protokoll haben. – Herr Schwarz.

Herr Dr. Schwarz (AGAM, DGP): Bei uns am Zentrum in der Charité haben wir Patienten vom Neugeborenen bis hin zum Erwachsenen mit 76 Jahren. Deshalb haben wir einen guten Überblick. Rein klinisch muss man sagen: Man muss einen CF-Patienten suchen, der nicht hustet. Auch die Kleinkinder bei uns haben diese Symptome. Es gibt bestimmte Biomarker, die wir uns anschauen wollen. Aber eben wurde nach Symptomen gefragt. Es gibt wenige Patienten mit CF, die keine Symptome haben; das muss man ganz klar sagen. Deswegen geht es ganz viel um die Expektorationen, das heißt, das zähe Sekret schon im frühen Kindesalter zu entfernen. Bei den Erwachsenen ist es so, dass es gar nicht mehr komplett entfernt werden kann. Es gibt keinen Patienten ohne dieses Sekret. Das ist etwas, was man als Arzt klinisch symptomatisch sieht. Was uns Patienten widerspiegeln, ist eine starke Beeinflussung genau dieser Symptome, die für diese Erkrankung signifikant sind. Die gehen unter der spezifischen Therapie mit Modulatoren – hier ist es Ivacaftor – deutlich zurück. Im längeren Verlauf – das kann man gar nicht so schnell beurteilen – sind es die Infekte, die

rezidivierenden Exazerbationen. Was für den Patienten und für uns maßgeblich ist: Die CF wird deutlich besser; Husten, Sputum, diese Dinge sind stark beeinflusst. Die fangen ganz früh an. Wie gesagt, man muss Patienten suchen, die keine Symptome haben, auch im Kindesalter, auch wenn sie noch nicht so starke Infekte haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich habe eine Nachfrage dazu. Herr Mall, Sie haben den Schweißtest genannt. Aus den Studien, die wir vorliegen haben, zumindest den kontrollierten Studien, auch bei den Kleinen, haben wir das nicht. Bei der Studie 123 ist dieser Endpunkt offensichtlich nicht erhoben worden. Auf welche Studie beziehen Sie sich, dass es einen Unterschied gibt zwischen mit Ivacaftor behandelten Patienten und BCS-behandelten Patienten oder wie auch immer?

Die zweite Frage geht zurück an Herrn Schwarz oder an die, die die Studien durchgeführt haben. Wenn es so früh Symptome gibt, auch bei den kleinen Kindern, wären die in den Studien doch messbar. Sie haben vorhin gesagt, das sei nicht so richtig messbar, es gebe noch keine richtigen Symptome, deswegen könne man das nicht machen. Das verwirrt mich jetzt etwas. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Professor Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Ich habe die Studiennummern für Ivacaftor bei Gating-Mutationen nicht alle im Kopf. Deswegen gebe ich das weiter an Herrn Patchev. Meines Wissens gab es eine Open-label-Studie, bei der neben der Pankreas-Elastase auch der Schweißtest gemessen wurde. Soweit ich mich erinnere, hat sie einen deutlichen Abfall des Schweißchlorids gezeigt, der größer war als bei Jugendlichen und Erwachsenen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Patchev.

Herr Dr. Patchev (Vertex): Das ist die Studie 124. Das ist eine einarmige Studie. Sie wollen sicher darauf hinaus, dass es hier keine vergleichenden Daten gibt. Das ist der Vergleich zur individuellen Baseline. Hier sehen wir einen sehr starken Rückgang des Schweißchlorids. Das ist ein Parameter, der sich unter keiner anderen Therapie bei Mukoviszidose verändert. Der fällt nicht um 70 Prozent einfach so ab. Das ist das, was wir als relevant erachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zweite Frage an die Studiendurchführenden: Wenn es bei jedem Patienten Symptome gibt – ich fasse zusammen –, wieso zeigen sich dann keine Veränderungen in der Symptomatik? – So war es doch korrekt, Herr Eyding? – Frau Stahl.

Frau Dr. Stahl (FGM): Ich denke, das zielt auf den Bereich Biomarker und Endpunkte ab. Die Endpunkte, die aktuell verwendet werden, bilden das nur unzureichend ab. Husten kann man in Studien relativ schwer quantifizieren, weil man entweder die Kinder 24 Stunden mit Mikrofon überwachen müsste und aufzeichnen müsste, wie oft die Kinder in der einen oder anderen Gruppe husten, oder man sich darauf verlassen muss, was die Eltern berichten. Das ist natürlich das Symptom, das früh auftritt, aber relativ schwer quantifizierbar ist. Wir haben das versucht, aber es gelingt nur unzureichend.

Es gibt Methoden, die man anwenden könnte, die bisher zum Teil noch nicht angewendet wurden. Es wäre unser Anliegen, dass in Zukunft in Studien berücksichtigt wird, dass man Methoden wählt, mit denen man das Therapieansprechen abbilden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Stahl. – Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich kenne die Items nicht ganz genau. Den CFQ-R gibt es in einer Eltern-Version. Da gibt es das Atmungssystem. Da wird sicherlich abgefragt, was die Eltern berichten könnten. Es wäre eine Methode, die validiert ist. Bei den Atmungssymptomen wird sicherlich Husten abgefragt werden. Ich kann es nicht beschwören, aber ich würde davon ausgehen.

Frau Dr. Stahl (FGM): Genau, das ist eine einzelne Frage. Der CFQ-R besteht aber aus sehr vielen Fragen. Eine Frage zum Husten wird bei einem Gesamtkonzept von 70 Fragen wahrscheinlich keinen dramatischen Ausschlag bringen.

Herr Eyding: Die Domänen werden separat ausgewertet. Wir haben die Atmungssymptomatik. Es wäre sicherlich eine Möglichkeit, es zu versuchen, wenn es Symptome gibt. Wenn die deutlich zurückgehen, würde sich das auch an dieser einen Frage festmachen, wenn man die Domäne Atmungssystem auswerten würde. Darin sehe ich kein so großes Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Patchev.

Herr Dr. Patchev (Vertex): Eine kurze Ergänzung dazu. Die Validierung des CFQ-R auch in der Eltern-Version fängt erst ab sechs Jahren an. Bei Zwei- bis Fünfjährigen oder darunter gibt es keine validierte Version von diesem Fragebogen, noch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hammermann.

Frau Dr. Hammermann (GPP): Bei dieser jungen Altersgruppe ist der Husten da. Der ist aber auch bei vielen anderen Kindern in dieser Altersgruppe da. Wir können sagen: Die CF-Patienten husten alle. Aber es husten natürlich auch viele andere. Insofern ist es gerade in den Wintermonaten bei Zwei- bis Fünfjährigen, die in den Kindergarten gehen, schwer, zu unterscheiden und zu sagen, welche nicht husten. Virusinfekte sind schon angesprochen worden. Das ist wirklich kein harter Parameter, den man zur Studiauswertung gut nutzen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich will mich nicht zur Größe der Patientenkohorte und zur Sinnhaftigkeit eines direkten Vergleiches einlassen. Dass Kinder husten, ist klar. Die Frage ist: Was kann man vergleichen, und was kann man halbwegs sortiert ableiten? Wir haben es mit einem kleinen Patientenkollektiv zu tun; damit möchte ich das jedoch in keiner Weise rechtfertigen. Was mir schon auffällt, ist die große Bedeutung, die einem so frühen Therapiebeginn beigemessen wird. Das zeigt sich auch in Ihrem klinischen Empfinden. Sie spiegelt sich aber in der Datenlage nicht wider. Man kann über die Endpunkte diskutieren, die pulmonalen Exazerbationen, wenn das infektiös ist; das erschließt sich mir noch. Man kann über Pankreas diskutieren. Nur müsste man an verschiedenen Stellen signifikante Effekte sehen, die ich auch bei mehrfachem Lesen in dieser Form nicht gesehen habe. Ich bestreite in keiner Weise das, was Sie sagen. Die Frage ist nur: Wie können wir das bei der sehr

komplexen Situation griffiger machen, um bei den ganz Kleinen Evidenz zu generieren, wie kann man das ein Stück weit besser machen?

Eine Frage noch: Wir haben über die unterschiedlichen Altersgruppen gesprochen. Gibt es Unterschiede in dem von Ihnen wahrgenommenen Behandlungserfolg, egal wie das gemessen wird, in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung? Da gibt es auch Differenzierungskriterien.

Sind die i.v. Antibiotikatherapien nach Ihren klinischen Erfahrungen immer aufgrund pulmonaler Exazerbationen indiziert, oder gibt es Fälle, wo man sagen kann: „Du musst eine i.v. Antibiotikatherapie machen, obwohl keine pulmonale Exazerbation vorliegt“? Diese Frage hängt mit den Endpunktbetrachtungen zusammen und mit der Frage der Hospitalisierung etc. pp. Wenn Sie das vielleicht im Vorbeilaufen beantworten könnten. Sie kennen sich da aus, Sie haben das gelernt. – Bitte schön, Herr Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Ich fange mit dem Ersten an: Endpunkt. Wie kann man dazu kommen, zu sagen: „Das funktioniert; es ist eine Therapie, die funktioniert oder nicht“? Das würde ich mit einer Gegenfrage beantworten. Wie von Herrn Patchev dargestellt wurde: Der Basisdefekt ist ein Defekt des CFTR-Chloridkanals. Bei der Gating-Mutation alleine und in Kombination mit der F508del-Mutation haben die Patienten praktisch keine Kanalfunktion. Es ist praktisch ein nahezu 100-prozentiger Funktionsverlust. Mit diesem Medikament können wir die Funktion auf 50 Prozent des Gesunden aktivieren. Das sehen wir am Schweißtest. Vor allem bei den Kleinkindern, wo die Erkrankung erst beginnt, ist es mit den bestehenden Endpunkten, den von Ihnen anerkannten Endpunkten, extrem schwierig, Effekte zu sehen. Warum kann man nicht den biologischen Effekt würdigen vor dem Hintergrund, dass wir den natürlichen Verlauf der Erkrankung bzw. den Verlauf der Erkrankung unter der derzeitigen symptomatischen Therapie kennen und wir zweitens wissen, dass die Erkrankung milder verläuft bei Menschen, die mit Restfunktions-Mutationen geboren sind und von Geburt an Restfunktionen in diesem Bereich haben? Warum kann man bei den genannten Schwierigkeiten um die Endpunkte bei kleinen Kindern und einer seltenen Mutation, die sowieso in Deutschland nur 1 bis 2 Prozent der Kinder betrifft, nicht so denken und argumentieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir wollen hier nicht in einen Dialog eintreten. Sie wollen uns davon überzeugen, dass der Kuss auf die Stirn, der Böses verheißt, wenn er salzig schmeckt, ein geeigneter, validierter Parameter ist. Daran arbeiten Sie. Der Kuss als solcher wird es sicher nicht sein. Es ist auch nicht Basis der evidenzbasierten Medizin. Sie sehen, wir machen jetzt ein globalgalaktisches ethisches Gebilde daraus. Darüber diskutieren wir im Augenblick. Sind bei den kleinen Kindern die Endpunkte, die wir haben, geeignet, und ist der Schweißtest ein validierter Parameter, um daraus Ableitungen zu ziehen? Ich wüsste auch gern noch: Gibt es bei den Schweregraden und bei der i.v. Antibiotikatherapie Unterschiede?

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Ich will ganz klar sagen: Die momentan akzeptierten Endpunkte – Exazerbationen, auch Mortalität gehört dazu, von Patienten gespürte Veränderungen – sind im Kleinkindalter nicht geeignet. Deshalb ist es so wichtig, zu überlegen: Gibt es Surrogatparameter, die man heranziehen kann? Ich denke, der Schweißtest ist absolut validiert als Funktionstest der CFTR-Funktion. – Damit ich nicht zu viel rede, gebe ich Ihre übrigen Fragen weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben viel Zeit. Sie brauchen sich nicht zurückzunehmen. Wir haben über zwei Stunden für diese Anhörung angesetzt. Es ist sehr viel, und es ist wichtig. Das muss man klar sehen. – Herr Schwarz.

Herr Dr. Schwarz (AGAM, DGP): Den Punkt, nach dem Sie gerade gefragt haben, wollte ich selber nennen. Beim Verlauf geht es darum: Wie früh kann man Symptome feststellen und auch messen? Worüber wir nicht oder nur indirekt geredet haben, ist neben der Entzündung und Inflammation, die bei CF eine ganz wichtige Rolle spielt, die bakterielle Infektion, die Besiedlung mit chronischen Erregern, wie im Erwachsenenalter *Pseudomonas*, im Kindesalter gibt es auch schon *Staphylokokken*, *Haemophilus*. Das sind für uns Parameter, die wichtig sind, wo wir gar nicht warten, bis die Exazerbationen auftreten. Vielmehr versuchen wir, vorher diese Keime zu eradizieren. Da sieht man bezogen auf die Patienten mit den Mutationen, die mit CFTR-Modulatoren zu behandeln sind, dass immer mehr Patienten ins Erwachsenenalter kommen, die noch gar nicht so stark mit diesen Keimen besiedelt sind. Ich denke, das ist etwas, was wir schon messen können, was vielleicht indirekt Symptome verursacht oder weniger verursacht. Das ist ein Punkt, wo wir mittlerweile sehen – weil Sie i.v. Therapien angesprochen haben –, dass wir nicht mehr, weil sie so lange chronisch behandelt sind, ohne Exazerbationen alle vier Monate i.v. Therapien machen, wie wir es früher von den Dänen gelernt haben; denn es verändert und beeinflusst ganz klar das Leben, wenn ohne Exazerbationen immer wieder i.v. Therapien mit Antibiotika durchgeführt wurden. Das ist mittlerweile ein No-go, man macht es gar nicht mehr, denn man richtet mit diesen i.v. Therapien viel mehr Schaden bei anderen Organen an, als wenn man es sein lässt.

Das sehen wir immer mehr. Es gibt natürlich viele Schwerkranke, die zu i.v. Therapien kommen. Aber es sind deutlich weniger, besonders im jungen Alter, die auf Station sind. Wenn Sie bei uns durch die Stationen laufen, sehen Sie nur erwachsene Patienten. Die anderen versuchen wir anders zu kontrollieren. Gerade mit den seltenen Mutationen hat man es mit dieser Therapie fast geschafft, zu verhindern, dass so schwere Infektionen auftreten. Das ist schon ein Erfolg. Der ist schon anhand der Mikrobiologie messbar. Bei Erwachsenen findet man fünf oder sechs unterschiedliche Bakterien und Pilze. Das sehen wir bei den Patienten immer weniger. Man kann ganz gut mit der ursächlich ansetzenden Therapie erklären, dass die Expektoration, also Sekretion, die Flimmerhärchen, viel besser funktionieren und der direkte Schaden nicht mehr vorhanden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Tümmler.

Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH): Ein Zusatz dazu. Wir in Hannover haben ein Verfahren entwickelt, mit dem wir mikrobielle Lebensgemeinschaften in den respiratorischen Sekreten messen. Da können wir Hunderte von Mikroben nachweisen. Wir machen das seit Diagnosestellung bei Patienten mit Neugeborenen-Screening aus ganz geringen Mengen und können feststellen, dass wir unter der Gabe der Modulatortherapie ein sogenanntes Mikrobiom erzeugen, das von Gesunden ununterscheidbar ist. Das ist, glaube ich, das, was Herr Dr. Schwarz gesagt hat: dass es aufgrund des Basisdefektes zu einer Retention von Keimen kommt, zu einer präferenziellen Besiedelung von Keimen, die Exazerbationen triggern. Wir sehen, dass sich im Sinne einer Prävention das Mikrobiom, das vom Basisdefekt ganz weit weg ist, so weit beeinflussen lässt, dass es sich normalisiert. Das geht in die Richtung eines Surrogatparameters, der relativ komplex ist, weil Sie eine Hoch-Tief-Sequenzierung von Hunderten Mikroben machen müssen. Aber Sie können dann eine Musteranalyse machen.

Die zeigt Ihnen, dass das funktioniert. Damit haben Sie einen harten Parameter, etwas, das von uns gar nicht direkt beeinflusst wird: dass unter der den Basisdefekt angreifenden Therapie eine Normalisierung erreicht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Tümmler. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe zwei Fragen. Die erste Frage richtet sich sowohl an den pharmazeutischen Unternehmer als auch an die klinischen Experten. In den Studien, die früh durchgeführt wurden, war die hypertone NaCl-Inhalation nicht möglich. Könnten Sie kurz erläutern, warum das so war?

Herr Dr. Patchev (Vertex): In der Tat ist es in den ersten drei Zulassungsstudien, die ungefähr im Jahr 2008 begonnen haben, so, dass die hypertone Kochsalzlösung als Begleitmedikation verboten war. Das lag hauptsächlich daran, dass zu diesem Zeitpunkt diese Therapie weder auf der einen noch auf der anderen Seite des Atlantiks in Leitlinien als Standardtherapie definiert war und es vor allem von der FDA die Befürchtung gab, dass, wenn man zwei Unbekannte, Ivacaftor und hypertone Kochsalzlösung, in einer Studie zusammenwirft, die Effekte nicht gut wird herausdifferenzieren können, weil nicht jeder Patient mit hypertoner Kochsalzlösung als Teil der BSC behandelt werden muss. In dem Augenblick, wo diese Therapie in Leitlinien aufgenommen wurde – das war im Jahre 2013 –, wurde im Laufe einer laufenden Studie per Amendment erlaubt, diese Therapie zu machen. Seitdem ist das keine verbotene Therapie mehr in den Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Meine Frage richtet sich an die Kliniker. Können Sie bestätigen, dass es zu dem Zeitpunkt, als diese Studien durchgeführt wurden, noch kein Standard war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vor 2013, also bei der ersten Kiste, 2012. – Frau Stahl.

Frau Dr. Stahl (FGM): Die erste größere Studie zur Inhalation mit hypertonem Kochsalz bei CF-Patienten ist tatsächlich erst 2006 publiziert worden. Dann dauert es ein, zwei, drei, vier Jahre, bis das Ganze Eingang in Leitlinien findet. Das heißt, es ist tatsächlich 2008, wie von Herrn Patchev genannt, zum Start der ersten Studien, nicht so gewesen, dass das in Leitlinien Eingang gefunden hat. Es ist immer noch so, dass es nicht in allen Ländern dieser Erde Teil der Standardtherapie ist, aber in den meisten entwickelten schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Meine zweite Frage bezieht sich auf die Gating-Mutation, auf das Anwendungsgebiet B, das sind die Non-G551D-Mutationen. Da ist die Studie mit acht Wochen durchgeführt worden, wo man allerdings schon Effekte sieht. Die erste Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wieso nur acht Wochen? Das Gleiche findet sich noch einmal bei dieser einen Mutation; auch da gibt es eine Studie mit nur acht Wochen. Warum wurde die nur acht Wochen lang durchgeführt, obwohl es eine randomisierte kontrollierte Studie war?

Die Frage an die Kliniker: Können Sie bestätigen, dass sich die Effekte, die sich nach acht Wochen zeigen, weiter fortsetzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Patchev.

Herr Dr. Patchev (Vertex): Zu der angesprochenen Studie bei den Patienten mit den Non-G551D-Gating-Mutationen ist es so: Erstens ist es eine sehr seltene Patientenklientel, noch seltener als die G551D-Patienten. Dementsprechend ist es noch schwieriger, eine Studie voll zu rekrutieren. Zum Zweiten lag zu dem Zeitpunkt, als diese Studie geplant wurde, von den G551D-Patienten eine 48-wöchige Verlaufsstudie vor. Weil diese Mutationen phänotypisch extrem ähnlich sind, war es angebracht, die Studiendauer und dementsprechend die Dauer der Placebobehandlung bei diesen Patienten auf ein Minimum zu reduzieren, weil wir in den ersten Studien gesehen haben, dass schon nach zwei Wochen sehr deutliche und signifikante Veränderungen der Biomarker eintreten. Dies gilt ebenso für die Lungenfunktion. Auch bei der kurzen Behandlungsdauer in dem randomisierten Cross-over-Vergleich ist eine signifikante, deutliche Verbesserung der Lungenfunktion gezeigt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Ich kann von der klinischen Seite bestätigen, dass die Effekte, wenn man die Therapie beginnt, sehr schnell eintreten. Das ist in den klinischen Studien beobachtet worden, und zwar im Hinblick auf die Lungenfunktion, im Hinblick auf die klinische Stabilisierung und im Hinblick auf den Schweißtest als Verbesserung der CFTR-Funktion. Auch mit fast zehn Jahren Erfahrung mit Ivacaftor gibt es keine Hinweise, dass es so etwas wie eine Tachyphylaxie oder eine Gewöhnung gibt, wo man davon ausgehen würde, dass der Therapieeffekt nach einer längeren Therapiedauer abnimmt. Vielmehr sehen wir nach der klinischen Erfahrung durch die kontrollierten klinischen Studien, auch aus den Registerdaten, die jetzt kommen, dass die Effekte für die G551D-Mutationen anhaltend sind. Da haben wir biologisch und auch klinisch keinen Anhaltspunkt, zu denken, dass das bei den anderen responsiven Gating-Mutationen anders sein könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bönisch.

Herr Bönisch (Vertex): Sie hatten nach der Studiendauer von acht Wochen gefragt. Sie hatten schon angemerkt, dass wir bei der Kombinationstherapie eine zweite Studie hatten, die Studie mit den Restfunktions-Mutationen. Da möchte ich ergänzen: Auch das sind sehr seltene Mutationen, die es nötig gemacht haben, damit man die Studie überhaupt durchführen kann, Cross-over-Patienten hineinzunehmen, um einfach mehr Daten mit diesen sehr seltenen Patienten zu sammeln. Auch da haben wir gesehen, dass die Effekte nach acht Wochen schon sehr ausgeprägt waren. Wir hatten eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion und in der Lebensqualität. Ende letzten Jahres ist dann auf dem nordamerikanischen CF-Kongress die 96-wöchige Verlängerungsstudie publiziert worden. Da hat man gesehen, dass die Effekte über 96 Wochen komplett stabil sind. Die Lungenfunktion bleibt bei diesen Patienten über weitere 96 Wochen stabil, ebenso die Lebensqualität. Somit haben wir da eine, denke ich, für beide Studien sehr gute Evidenz, dass die Kurzzeiteffekte, die notwendig waren, weil wir seltene Mutationen innerhalb der seltenen Erkrankung Mukoviszidose untersuchen, nachhaltig waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Nachfrage.

Frau Bickel: Sie sagen gerade, die wäre so selten. Aber es handelt sich doch um die F508del-Mutation, aber heterozygot. Die ist sehr selten? Aber die homozygote ist nicht so selten?

Herr Bönisch (Vertex): Ganz genau. Die F508del-Mutation als solche ist sehr häufig, aber die Restfunktions-Mutation in der Studie 108 ist sehr selten. Deswegen war da das Cross-over-Design angezeigt. In der anderen Studie hatten wir eine 24 Wochen placebokontrollierte Parallelgruppenstudie für die homozygoten, weil die viel häufiger sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Bickel? – Dann Frau Biester.

Frau Biester: Ich komme zurück auf den Themenkomplex Symptomatik, obwohl ich auch etwas zu Kochsalz und der Studiendauer sagen möchte. Aber da melde ich mich noch einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kochsalz können wir sofort machen.

Frau Biester: Ich mache erst einmal das andere, damit ich meine ganzen Notizen noch zusammenbekomme.

Ich möchte an der Frage andocken, die Frau Müller gestellt hat – das ist, finde ich, die entscheidende Frage –: Wann übersetzen sich die Beobachtungen, die Sie beim Schweißsekret und der Lungenfunktion an den Parametern, die Sie genannt haben, sehen, in die Symptomatik? Ich möchte nur kurz darstellen, dass wir nichts gegen diese Parameter an sich haben; die haben sicherlich ihren Stellenwert sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapiesteuerung. Dagegen haben wir uns auch gar nicht ausgesprochen. Der Punkt ist: Sind es relevante Parameter für die Messung des Nutzens, dessen, was Sie mit der Behandlung eigentlich erreichen möchten? Woran Sie sich dann wieder orientieren, sind Schweißchlorid und Lungenfunktionsparameter, die Sie anders messen, als wir es vorschlagen.

Die Diskussion, dachte ich zuerst, dreht sich im Kreis. Sie hat dann aber deutlich gemacht, dass alle Kinder Symptome haben. Auch mir kam es beim Lesen der Stellungnahmen so vor, als ob sie gar keine Symptome hätten. Das stimmt aber nicht, das haben Sie selber gerade gesagt. Symptome kann man messen, auch das ist gesagt worden. Dann wurde gesagt: Aber die husten ja alle. Wie soll man das denn messen? – Genau das ist der Punkt, an dem man einen Vergleich braucht. Das ist der entscheidende Faktor. Wenn alle husten, wird es keinen Unterschied geben. Aber den Unterschied zwischen dem – ich nenne ihn einmal so – CF-Husten und dem normalen Erkältungshusten müsste man sehen. So wie Sie beschreiben, dass die Unterschiede so eklatant und offensichtlich sind, würde ich nicht einmal eine randomisierte Studie fordern. Das würde man sehen, wenn man, was Sie als Hersteller nicht gemacht haben, nach Daten für die zweckmäßige Vergleichstherapie sucht. Wenn das alles so wunderbar dokumentiert ist, wäre es einfach gewesen, sie vorzulegen, und dann hätte man schauen können, ob es einen ausreichend großen Effekt gibt. Da braucht man gar keine randomisierte Studie.

Eine andere Frage – weg vom Studiendesign – ist: Wie könnte man die Endpunkte messen? Das ist etwas ganz anderes. Wenn man eine Studie macht, würde man sie so aufziehen, dass man nicht einfach den Eltern glauben muss, sondern dass es gleichläuft und standardisiert wird. Der CFQ-R ist zwar erst ab sechs Jahren validiert, aber ist es nicht möglich, Energie hineinzustecken, den auch für kleinere Kinder anzupassen und zu validieren? Es ist der Elternfragebogen. Muss nicht Energie hineingesteckt werden, genau die Endpunkte zu erheben, zumal es mehr und mehr dieser Behandlungsmethoden gibt? Ivacaftor ist nicht der einzige Wirkstoff auf dem Markt. Auch laufen weitere Studien für weitere Altersgruppen. Ich verstehe überhaupt nicht, dass für den Nutzen auf den anderen Parametern – ich sage es salopp – herumgeritten wird, anstatt die Energie dort hineinzustecken, zu überlegen, was man

eigentlich braucht. Die Diskussion, die hier gelaufen ist, zeigt mir, dass das dran wäre. – Eigentlich wären dies alles meine Fragen gewesen, es soll nicht nur ein Kommentar sein.

Noch eine Rückfrage. Wenn unklar ist, in welchem Alter sich die Symptome zeigen, weil es von Mutationen, von Umweltfaktoren, von ganz vielen Dingen, die Sie aufgezählt haben, abhängt, dann spricht es doch dafür, dass diese Populationen wirklich so heterogen sind, dass eine Übertragung von älteren auf jüngere Kinder gerade nicht möglich ist – weil man es nicht weiß. Denn man hat, wie Sie gesagt haben, schon innerhalb einer Mutation eine große Heterogenität. Das bestätigt mich in dem, was wir geschrieben haben. Ich würde gerne rückfragen: Das ist doch so heterogen, das habe ich richtig verstanden?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Das ist ein ganzer Wust. Wer fängt an? – Herr Professor Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Ich will einmal so anfangen: Hinsichtlich der Symptome, die beschrieben wurden – Husten, Exazerbationen usw. –, wissen wir aus klinischen Studien, auch aus einer großen nordamerikanischen Studie mit Kleinkindern mit inhalativem hypertonem Kochsalz, dass es nicht funktioniert. Es ist aber nicht so, dass sich die klinische und wissenschaftliche Community nicht damit beschäftigt, sondern wir beschäftigen uns intensiv mit neuen, empfindlichen, quantitativen Endpunkten der Lungenfunktion, da geht es zum einen um das Gasauswaschverfahren, den Lung Clearance Index, und zum anderen um bildgebende Verfahren, Computertomographie, die leider mit Röntgenstrahlenexposition verbunden ist, und MRT-Bildgebung. Frau Dr. Stahl konnte zum Beispiel zeigen, dass man mit dem Gasauswaschverfahren bei Säuglingen – darüber sprechen wir heute gar nicht – Therapieeffekte von hypertonem Kochsalz auf die Lungenfunktion nachweisen kann. Damit beschäftigen wir uns absolut. Es ist nur so, dass das eine Entwicklung ist, die zum einen noch nicht abgeschlossen ist. Zum anderen müsste man solche Studien dahin gehend anders planen, dass man die Verläufe länger beobachten muss, weil die Lunge bei CF im Vergleich zu anderen Organen bei Geburt relativ gesund ist und weil wir mit der symptomorientierten Therapie in den ersten Lebensjahren die Lunge relativ gesund halten können. Das heißt aber nicht – Sie haben die Heterogenität angesprochen –, dass es Patienten mit Mukoviszidose mit diesen Mutationen gibt, die auch im Jugend- und Erwachsenenalter eine normale Lunge und eine normale Lebenserwartung haben, sondern bei all der Heterogenität der Umweltfaktoren, der krankheitsmodifizierenden Gene, des Einflusses auf die Therapieadhärenz wissen wir ganz genau, dass jeder Patient mit einer solchen Mutation spätestens im mittleren Erwachsenenalter eine schwergradige Lungenerkrankung hat, an der er nach wie vor verstirbt. Dies möchte ich nur als Kommentar zurückspielen, um das, was Sie gesagt haben, etwas einzuordnen und zu qualifizieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mall. – Herr Professor Tümmler.

Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler (MHH): Ich darf das fortführen. Die Kollegen hier in Berlin und in Heidelberg haben diese Verfahren übrigens weltweit entwickelt. Es gibt die berühmte AREST-Studie, die auch Herr Mall adressiert hat. Es wurde seit dem Neugeborenen-Screening über Jahre darauf geschaut, was sich verändert. Das Wichtigste für Sie: Die Best Care wird angewendet, trotzdem lassen sich irreversible Lungenveränderungen sichtbar machen. Das ist ganz wichtig. Man hat über Jahre beobachtet. Wir können die Krankheit modulieren, aber der Basisdefekt, sinnbildlich gesprochen, ist noch stärker, dass man weiter einen CF-Phänotyp

in der Bildgebung und bei der Lungenfunktion sieht, wenn die Patienten denn lungenfunktionsfähig sind. Hier haben Sie ein ganz klares Window of Opportunity, bei dem man sehen kann, dass die den Basisdefekt angreifende Therapie das kupieren kann. Diesen Unterschied haben wir. Wir brauchen quantitative Daten, Bildgebung, Lungenfunktion, das ist gerade adressiert worden, wo wir zeigen können, dass das signifikant ist. Bei Hustenprotokollen dagegen, glaube ich, sind die Unsicherheiten so stark, sofern wir nicht anfangen wollen, dass die Leute mit Alexa quasi den ganzen Tag beobachtet werden und die Filme ausgewertet werden. Damit werden wir nie quantitative Daten haben. Aber hier gibt es quantitative Daten. Die Evidenz anhand einer kleinen Kohorte hatte ich gerade genannt. Wir können sensitiv sehen, dass wir beispielsweise unter der Therapie mit diesen Medikamenten im Alter von null bis vier Jahren eine Normalisierung in den Risikopopulationen beispielsweise der mikrobakteriellen Besiedlung, Staphylokokken, Pseudomonas, erreichen – nicht postulieren, erreichen!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Biester.

Frau Biester: Ich glaube, dass wir aneinander vorbeireden. Wir reden von unterschiedlichen Dingen. Ich unterstelle einmal – vielleicht liege ich falsch –: Sie sprechen aus Ihrer Sicht verständlicherweise darüber, worauf Sie schauen müssen, wenn Sie den Patienten behandeln und welche Therapieentscheidungen dem folgen, was Sie da sehen. Das stelle ich überhaupt nicht infrage. Mir geht es hier darum, wie wir das in der Nutzenbewertung sichtbar machen können. Ich verstehe, was Sie gerade beschrieben haben, dass sich die Lunge verändert und es erst später problematisch wird und diese Patienten früh versterben. Das sehe ich alles. Ich sehe aber auch – das ist die Stellungnahme des Herstellers, der die einarmigen Studien vorgelegt hat und im Dossier benennt –, dass bei den unter Zweijährigen 42 Prozent aller Kinder mindestens eine Exazerbation hatten. Auch das ist schon auf dem Weg zu einer Lungenverschlechterung. Das kann man doch in irgendeiner Art Therapievergleich messen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Vielleicht als kurzer Kommentar, auch Frau Hammermann hat es vorhin schon gesagt. Bevor wir an eine Störung des Immunsystems denken, dürfen Kinder in diesem Alter bis zu 14 Virusinfekte im Jahr haben, bei denen sie genauso husten. Es gibt eine große nordamerikanische Studie zu hypertonem Kochsalz, dass man die CF-Symptome im Kleinkindalter nicht von Symptomen von Virusinfekten unterscheiden konnte, weil sie eben gleich husten. Deshalb ist dies als Endpunkt für klinische Studien nicht geeignet – leider.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Biester direkt dazu.

Frau Biester: Wir sind im Zeitalter des Neugeborenen-Screenings, was Sie selber betonen. In diesem Moment wissen Sie, weil Sie es diagnostisch festgestellt haben, ob es ein Kind mit CF ist oder ob es ein Kind ohne CF ist. Dann kann man das untersuchen. Dann haben Sie einen Vergleich und sehen, wie sich der Husten unterscheidet. Wenn er sich in diesem Kleinkindalter nicht unterscheidet, weil die alle „nur“ die Erkältung haben, dann sieht man das. Dann gibt es aber ein Ergebnis, das bestätigen würde, was wir Ihnen bis jetzt nur glauben müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu ergänzend Herr Eyding. – Die Konsequenz wäre, Ivacaftor für alle. Wenn man es nicht unterscheiden kann, kann man es prophylaktisch geben. Entschuldigung, das war jetzt eine Überspitzung.

Herr Eyding: Ganz kurz ergänzend zu dem, was Frau Biester gesagt hat. Es ging um die Studie bei den Kleinkindern von 12 bis 24 Monaten. Das Gleiche sehen wir in der randomisierten Studie mit den Zwei- bis Fünfjährigen. Wir haben mehr Exazerbationen unter Ivacaftor in der Studie 123 als unter Placebo. Wir haben 8 von 13 gleich 61,5 Prozent der Patienten mit einer Exazerbation in acht Wochen unter Ivacaftor und haben in den gleichen acht Wochen bei den gleichen Patienten, weil es eine Cross-over-Studie ist, 6 von 13 gleich 46,2 Prozent Exazerbationen unter Placebo. Das ist genau das, was Frau Biester sagt. Man kann es messen, und es ist nicht dargelegt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir drehen uns jetzt im Kreis. – Herr Dr. Schwarz.

Herr Dr. Schwarz (AGAM, DGP): Es ist jetzt nicht direkt eine Antwort auf Ihre Aussage. Will vorher noch jemand direkt antworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Dr. Hammermann.

Frau Dr. Hammermann (GPP): Ich finde es schwierig, dass wir uns hier nur um die Symptome Husten und Exazerbationen drehen, was in dieser Altersgruppe wirklich sehr schwierig ist. Wir haben schon gesagt, es gibt andere Punkte, die wir messen können und die auch gemessen werden, zum Beispiel die Pankreasinsuffizienz, die in dieser Altersgruppe teilweise tatsächlich rückgängig gemacht werden kann. Auch ist es die bessere Längen- und Gewichtsentwicklung gerade im Kleinkindalter, die prospektiv, präventiv im späteren Lebensalter dann wieder den Patienten zugutekommt. 8-Wochen- und 24-Wochen-Studien sind in dieser Altersgruppe einfach zu kurz, weil wir noch den symptomarmen Patienten haben und versuchen, das so zu halten, um die Patienten, wie Herr Schwarz so schön sagt, nicht nur mit möglichst wenig Symptomen, sondern mit möglichst gering veränderter Lunge, Bauchspeicheldrüse und Leber ins Erwachsenenalter zu bekommen. Dazu reicht es aber nicht, dass wir über ein halbes Jahr Symptome messen. Wir brauchen die Langzeitergebnisse, was passiert, wenn wir in dieser Altersgruppe anfangen, bei der wir all die Organschäden, die irreversibel sind, einfach noch nicht haben. Das ist zum jetzigen Zeitpunkt natürlich schwierig messbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hammermann. – Herr Dr. Patchev.

Herr Dr. Patchev (Vertex): Vielleicht ergänzend dazu. In der Langzeitbeobachtungsstudie, die von der Behörde nach der Zulassung mandatiert wurde, haben wir nicht viele, aber etliche Kinder unter sechs Jahren. In Subgruppenanalysen konnten bei diesen Kindern gegenüber einer unbehandelten Vergleichskohorte – mit einer anderen Mutation, aber phänotypisch ähnlich – sowohl hinsichtlich der Hospitalisierung als auch den Exazerbationen sehr deutliche Vorteile gezeigt werden. Deswegen würden wir die Daten aus der abgebrochenen Studie 123 nicht so sehr heranziehen wie die Daten aus den abgeschlossenen klinischen Studien, aus den Verlängerungsstudien, auch bei den Zwei- bis Fünfjährigen, und die Registerdaten, die dann wenigstens auf sehr großen Fallzahlen basieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber gibt es eine Erklärung dafür? Sie sagen, Sie würden die Daten nicht so sehr heranziehen; verstehe ich. Aber gibt es eine Rationale dafür, dass wir

unter Placebo 20 Prozentpunkte weniger Exazerbationen als unter Ivacaftor haben? Das ist etwas, was ins Auge springt. Das widerspricht all dem, was – das ist nicht böse gemeint – an „gefühlter“ Evidenz vorliegt, was an klinischen Erfahrungswerten eindrucksvoll dargelegt wurde. Ich habe zwar auf der einen Seite nur 8 von 13 und auf der anderen Seite 6 von 13. Da kann man sagen, das ist das Gesetz der kleinen Zahl. Aber wir operieren hier mit kleinen Zahlen. Das kann natürlich ein Zufall sein, ein blöder Zufall; manchmal gibt es blöde Zufälle. Oder kann man es irgendwie erklären? Dies widerspricht all dem, was Sie sagen. – Herr Patchev.

Herr Dr. Patchev (Vertex): Wenn in dieser Studie Exazerbationen dargestellt worden sind, dann basieren die nicht auf Protokolldefinitionen einer Exazerbation, sondern es sind Daten, die man aus dem Safety Reporting herangezogen hat. Das Problem dabei ist, dass es keinen Konsens gibt, wie man bei den jungen Patienten – bei den Sechs- bis Elfjährigen, im Schulkindalter, ist es schon schwierig, bei den noch jüngeren Patienten ist es noch schwieriger – eine pulmonale Exazerbation definiert. Deswegen haben wir in den klinischen Studien immer zwei verschiedene Operationalisierungen, die sich überlappen, sich aber in den Schwierigkeitsgraden der geforderten Symptome unterscheiden. Wir wollen damit der Heterogenität und der unterschiedlichen medizinischen Praxis in den verschiedenen Ländern, in denen die Studien stattfinden, Rechnung tragen. Es gibt keinen Konsens. Deshalb sind diese Daten vor allem aus der abgebrochenen Studie eher mit Vorsicht zu genießen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich habe eine kurze Nachfrage zu dem Abbruch. Ich habe es so verstanden, dass diese Studie nicht in der Doppelblindphase abgebrochen worden ist, die Doppelblindphase zu Ende geführt worden ist, sondern in der Phase II, dem Langzeit-Follow-up. Meiner Kenntnis nach ist diese Studie, was den Cross-over-Teil angeht, so zu Ende geführt worden, wie sie geplant war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Patchev.

Herr Dr. Patchev (Vertex): Ich glaube, da reden wir jetzt wirklich aneinander vorbei. Die Studie, die Sie ansprechen, bezieht sich auf die anderen Gating-Mutationen. Bei der achtwöchigen Cross-over-Studie sind Patienten mit sechs Jahren mit allen anderen Mutationen. Die ist dann im späten Verlauf der Open-label Extension abgebrochen worden. Die Studie 123, die Kinderstudie, mit sehr wenigen Patienten bezieht sich auf einen sehr frühen Zeitpunkt. Deswegen war ich überrascht, dass Sie Daten nennen, die mir überhaupt nicht bekannt sind. Wir haben aneinander vorbeigeredet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Die Daten, die ich berichte, sind aus Ihrem Dossier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Patchev kennt es gut.

Herr Eyding: Anscheinend. – Habe ich es richtig verstanden, die Studie 123 ist während der Doppelblindphase der Cross-over-Studie abgebrochen worden? Wir haben immerhin 13 Patienten, die beide Perioden vollständig durchlaufen haben. Auch ich habe es so verstanden, dass die während der Extension abgebrochen wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Patchev.

Herr Dr. Patchev (Vertex): Noch einmal: Die Studie 770-123 war eine Studie bei drei- bis fünfjährigen Kindern, sie war eine RCT, meines Erachtens nicht als Cross-over, sondern als 24-wöchige Studie angesetzt. Die ist zu einem sehr frühen Zeitpunkt, als sehr wenige Patienten eingeschlossen waren, abgebrochen worden aufgrund der Feasibility.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Ich möchte davor warnen, Daten mit Fallzahlen plus/minus 13 Patienten überzubewerten, und als Erklärung, warum dort möglicherweise mehr Exazerbationen beobachtet wurden, etwas anfügen. Ich sage noch einmal, das sind in diesem Alter meistens Virusinfektionen, die bei den Kindern häufig auftreten. Was wir in klinischen Studien oft beobachten, ist, dass es davon abhängt, wann man in einem Studienzentrum mit der Studie und in welchem Land auf der Erde beginnt. Wenn es in den Wintermonaten ist, was in Australien und in USA je nach Region unterschiedlich sein kann, dann kann das einen erheblichen Einfluss auf die dann als Adworse Event gemeldete Hustenepisode/Exazerbation haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Ganz kurz eine methodische Anmerkung. Man sollte Effekte von 6 gegen 13 und 8 gegen 13 nicht überbewerten. Das ist fern von einer statistischen Signifikanz. Da ein Kind mit einer Exazerbation ein ganzzahliges Ereignis ist, ist der minimale Unterschied zwischen den zwei Gruppen, der auftreten kann, ein Patient. Wir haben hier zwei Patienten. Wenn es in die andere Richtung gegangen wäre, wäre auch das kein Vorteil. Man sollte sich von solchen punktuellen Ergebnissen, die nicht statistisch signifikant sind, nicht in eine Richtung führen lassen, die nicht adäquat ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir lassen uns nicht so leicht in irgendeine Richtung führen. Es ist nur augenscheinlich. Die Wirkungen werden so beschrieben. Wir haben gehört, die Studie ist sehr früh, noch bevor sie zu Ende rekrutiert war, wenn ich das jetzt richtig in Erinnerung habe, abgebrochen worden. Ich habe, schon bevor Sie das gesagt haben, vom Gesetz der kleinen Zahl gesprochen. Das ist ganz klar. Es läuft aber dem zuwider, was im Vorfeld gesagt worden ist. – Herr Schwarz.

Herr Dr. Schwarz (AGAM, DGP): Ich will auf das IQWiG in Bezug auf den Punkt eingehen, dass wir nicht genügend Scores haben, weil wir andere Dinge messen. Es ist – Herr Mall hat es gesagt – in den letzten Jahren viel passiert. Ich stehe hier mehr für die Jugendlichen und Erwachsenen. Aktuell werden da sehr viele Scores entwickelt. Es gibt den SNOT, der sich speziell auf die Nasennebenhöhlen bezieht. Es dauert natürlich, bis diese symptomwiderspiegelnden Verfahren etabliert sind. In Berlin machen wir aktuell Arthropathien, das heißt, sich Gelenkbeschwerden bei Jugendlichen und Erwachsenen anzusehen. Das hat man früher gar nicht gesehen, weil die Patienten nicht so alt geworden sind. Vor 20 Jahren gab es bei den Patienten deutlich mehr Kinder als Erwachsene. Jetzt sind wir seit 2011 zumindest in Deutschland in dem glücklichen Zustand, dass wir mehr Erwachsene als Kinder haben. Herr Tümmeler, der etwas älter ist als ich, kennt diese Symptome, die Arthropathien, von früher gar nicht. Die Erwachsenenmediziner sehen das jetzt bei jedem dritten erwachsenen Patienten. Das heißt, wir entwickeln uns und adaptieren uns an die Veränderung

der Erkrankung. Das dauert. Das ist etwas, was wir neben unserer klinischen Tätigkeit machen. Wir fokussieren diese Dinge, um Aussagen zu haben; denn es ist eine lebenslange Therapie, die die Patienten machen. Deswegen ist uns ganz wichtig, genau das zu überprüfen und gute Ergebnisse zu haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu wollte Frau Biester eine Anmerkung machen.

Frau Biester: Ich habe jetzt verschiedene Rückmeldungen gehört. Ich wollte nicht sagen, dass da nichts passiert; das ist mir ganz wichtig. Es ist eine seltene Erkrankung. Es gibt RCTs. Das ist mehr, als es in anderen Anwendungsgebieten gibt. Es gibt aber auch Probleme. Gerade bei den Kleinkindern sind die Symptome nicht so neu. Ich wollte auch nicht unterstellen, dass es keine Ambitionen gibt. Dennoch ist die Diskussion hier eine andere. Das finde ich schon auffällig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine Anmerkung von Professor Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Es gibt Entwicklungen von neuen quantitativen Endpunkten, um dieses Dilemma zu lösen, und wir führen in Deutschland in Kooperation auch mit Vertex für eine andere Kombination, über die wir heute nicht sprechen, aber über die wir vor einigen Monaten gesprochen haben, deshalb eine RCT mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Kleinkindern im Alter von zwei bis fünf Jahren durch. Das pharmazeutische Unternehmen unterstützt diese Entwicklung. Es ist in dieser Altersgruppe für chronische Lungenerkrankungen und seltene Erkrankungen Neuland. Es ist eine Entwicklung, die wir als Wissenschaftler und Kliniker im Moment aktiv vorantreiben. Frau Dr. Stahl, wie gesagt, hat die weltweit erste RCT bei Säuglingen mit Mukoviszidose gemacht, bei der diese neuen Verfahren eingesetzt wurden. Die Entwicklung wird dahin gehen, und die Daten aus diesen Studien werden Sie in Zukunft sehen. Es ist legitim – das macht die EMA genauso –, zu sagen, es muss sich auch für seltene Erkrankungen insgesamt in die Richtung von RCTs und quantitativen Endpunkten entwickeln, es müssen aber neue Endpunkte sein, weil die klassischen, die Sie sich sonst anschauen, in diesem frühen Alter für präventiven Einsatz nicht funktionieren.

Ich plädiere dafür, in dem Dilemma, in dem wir im Moment noch stecken, anzuerkennen: Es ist eine genetische Erkrankung, mit einer ganz spezifischen Pathophysiologie, ein Defekt an einem Chloridkanal. Die Verbesserung der Funktion dieses Kanals können wir messen. Auch wenn dies im Moment kein anerkannter Endpunkt ist, bitte ich darum, dies wahrzunehmen und in die Betrachtung einzubeziehen, vor allem deshalb, weil wir den natürlichen Verlauf der Erkrankung mit dem besten Standard of Care, wie Herr Schwarz schon mehrfach dargestellt hat, ganz genau kennen und er nach wie vor zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und Verkürzung der Lebenserwartung führt.

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

Frau Bickel: Eine Rückfrage an Sie, Herr Professor Hecken. Ich wollte jetzt auf eine ganz bestimmte Kombination eingehen. Ist das okay?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Bickel: Es geht um den indirekten Vergleich und um die Kombination Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor mono. Da ist ein indirekter Vergleich durchgeführt worden. Das IQWiG leitet hier einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ab auf Grundlage eines Endpunkts, und zwar Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen, wo es zu einem statistisch signifikanten Nachteil kommt. Ich stelle an den pharmazeutischen Unternehmer die Frage, wie Sie sich die Anzahl der Ereignisse in der Tezacaftor/Ivacaftor-Gruppe im Placebo-Arm erklären. Der erscheint mir im Vergleich zu dem, was im Lumacaftor/Ivacaftor-Placebo-Arm gemessen wurde, sehr niedrig, also eher in Richtung des Verum-Arms. Wie erklären Sie sich das? Das wird maßgeblich dadurch getriggert.

Eine weitere Frage richtet sich an die Kliniker. Wenn ich Ihre Stellungnahme richtig gelesen habe, so sehen Sie eher einen Vorteil der Kombination Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor. Da werden maßgeblich zwei Gründe angeführt. Der eine Grund sind weniger respiratorische Nebenwirkungen, und der andere sind die Wechselwirkungen. Vielleicht können Sie einfach bestätigen, dass es so ist, dass Sie eigentlich eher der Kombination Tezacaftor/Ivacaftor den Vorzug gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor geben würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zunächst Herr Bönisch zu dem Phänomen pulmonaler Exazerbationen und Hospitalisierung.

Herr Bönisch (Vertex): Wichtig bei den Hospitalisierungen und den Exazerbationen ist, dass wir diesen Endpunkt im Kontext aller Exazerbationsendpunkte anschauen. Wir haben insgesamt drei Operationalisierungen vorgelegt: alle Exazerbationen, die Exazerbationen, die zu i.v. Antibiosen führten, und die, die zu Hospitalisierungen führten. Da ist ganz wichtig, festzuhalten, dass wir nur bei den Hospitalisierungen den Unterschied gesehen haben und beispielsweise nicht bei den anderen schweren Exazerbationen, den i.v. Antibiosen. Da haben wir keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen gefunden. Ein Grund dafür könnte sein, dass in der einen Studie mehr ambulante i.v. Antibiosen durchgeführt worden sind als Hospitalisierungen.

Bei den Hospitalisierungen sehen wir, dass es relativ seltene Ereignisse sind; es sind die seltensten Exazerbationsereignisse. Gegebenenfalls sind sie anfälliger für einen zufälligen Effekt in dem indirekten Vergleich. Wir sehen im indirekten Vergleich Vorteile für die Kombinationstherapie in der Lungenfunktion und in der Lebensqualität und – was Sie schon angesprochen haben – zusätzlich die Vorteile im Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil sowie im Arzneimittelinteraktionsprofil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann die Kliniker. Herr Schwarz.

Herr Dr. Schwarz (AGAM, DGP): Wir sprechen über die homozygoten und Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Tezacaftor/Ivacaftor. Das, was Sie gesagt haben, kann man klinisch zu 100 Prozent bestätigen. Man muss dazusagen, dass wir außerhalb der Studien erst knapp über ein Jahr Erfahrung mit Tezacaftor/Ivacaftor haben. Aber es ist ganz klar, dass die weiblichen Patienten bevorzugen, ihre hormonelle Kontrazeption weiterzunehmen oder auch beginnen zu können. Als Kliniker sehen wir gerade bei den jugendlichen Erwachsenen das Auftreten von Pilzen. ABPA tritt in 20 Prozent der Fälle auf. Da gibt es Azole, die diese Interaktionen machen. Hier zeigt sich ein deutlicher Vorteil für Tezacaftor/Ivacaftor. Es wurde initial letztendlich wegen der Nebenwirkungen entwickelt. Da hatten wir die meisten Bauchschmerzen, und die Patienten hatten Angst vor Nebenwirkungen.

Eine Obstruktion der Atemwege bei einer schon schweren Erkrankung zu bekommen, davor haben alle Respekt gehabt. Das sehen wir nach einem Jahr Erfahrung außerhalb der Studien bei Tezacaftor/Ivacaftor gar nicht, irgendwelche Obstruktionen treten nicht auf. Das ist als Betreuer ein großer Gewinn, vor allem für die Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sultharsan.

Herr Dr. Sultharsan (UK Essen): Wir haben am Universitätsklinikum knapp 300 erwachsene CF-Patienten. Wir haben die Patienten vorher auf der Vorgängertherapie, also Lumacaftor/Ivacaftor, gehabt. Das waren knapp 40 bis 50 Patienten. Da haben wir von Anfang an Probleme mit den respiratorischen Nebenwirkungen gehabt, das heißt Engegefühl, vermehrt Sekret auch mit Exazerbationen gesehen. Aber es hat dazu geführt, dass die Patienten stabil waren. Als die neue Therapie Tezacaftor/Ivacaftor vorhanden war, haben wir eine bessere Verträglichkeit vor allem in Bezug auf die respiratorischen Nebenwirkungen gesehen. Sprich: Wir haben 70 bis 80 Patienten auf Symkevi eingestellt. Fast alle Patienten, die vorher auf Orkambi waren, sind auf Symkevi übergegangen. Was war das Fazit der Patienten? Bei der Medikation Lumacaftor/Ivacaftor haben die Patienten meistens ein Engegefühl gespürt. Das war unter der neuen Medikation Symkevi/Kalydeco nicht zu verspüren. Sie haben insgesamt eine verbesserte Lebensqualität angegeben. Wir haben über ein Jahr weiterverfolgt, wie viele Patienten abgebrochen haben. Bei Orkambi waren es relativ viele, 20 bis 30 Prozent, aufgrund der Nebenwirkungen, vor allem auf die Respiration bezogen. Bei Symkevi hat keiner der Patienten wegen Problemen mit der Lunge abgebrochen. Insgesamt – da kann ich Herrn Schwarz nur bestätigen – hat es auf jeden Fall zu einer deutlichen Verbesserung der Patienten geführt. Das gilt auch in Bezug auf andere Begleittherapien, bei der Einleitung von Pilztherapien, aber auch bei den Frauen. Als Kliniker sehen wir hier auf jeden Fall einen Nutzen gegenüber der Vorgänger- und Vergleichstherapie. Die Patienten sind sehr zufrieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bönisch.

Herr Bönisch (Vertex): Abschließend zu den respiratorischen unerwünschten Ereignissen, der Brustenge, der Atemnot. Wir haben dafür im Dossier eine weitere Evidenz vorgelegt, die Phase-IIIb-Studie 661-114, in der Patienten, die aufgrund der therapiebedingten unerwünschten Ereignisse Atemnot und Brustenge die Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor abbrechen mussten, auf die Therapie mit Tezacaftor/Ivacaftor oder Placebo randomisiert wurden. Da ist keine erhöhte Inzidenz dieser unerwünschten Ereignisse, der Brustenge, aufgetreten. Kein Patient hat wegen unerwünschten Ereignissen die Therapie abgebrochen. Wohlgemerkt, alle Patienten hatten diese unerwünschten Ereignisse im Vorfeld mit der Vorgängertherapie. Wir haben damit eine weitere Evidenz vorgelegt, dass die Verträglichkeit wirklich deutlich verbessert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schwarz.

Herr Dr. Schwarz (AGAM, DGP): Zu dieser Studie möchte ich ergänzen, dass dort vor allem Patienten mit schlechter Lungenfunktion eingeschlossen werden durften, also auch mit einer FEV₁ von 25 Prozent, was bei Studien normalerweise nicht vorgesehen ist. Der Cut-off liegt eher bei 40 Prozent.

Ich wollte noch auf etwas hinweisen, weil es sich so anhört, als würde kein Patient Lumacaftor/Ivacaftor vertragen und es keine gute Wirkung gibt. Von der Wirkung her wissen wir gar nicht, was besser ist. Es gibt bei uns nicht wenige Patienten, die nach wie vor Lumacaftor/Ivacaftor nehmen, es vertragen, und es wirkt sehr gut. Die bleiben auf dieser Therapie und werden nicht umgeschwitcht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sultharsan.

Herr Dr. Sultharsan (UK Essen): Von den Patienten, die bei uns Lumacaftor/Ivacaftor nicht vertragen haben, haben zwölf Patienten an der Studie teilgenommen, die aufgrund der Nebenwirkungen nicht mehr Orkambi nehmen konnten. Auch hier durften Patienten mit unter 40 Prozent FEV₁-Lungenfunktion teilnehmen. Wir hatten viele Patienten, die bei 25 bis 30 Prozent lagen. Da hat man gesehen, dass die Patienten, die vorher auf Orkambi nicht angesprochen haben, plötzlich eine Verbesserung von 20 bis 25 Prozent aufgewiesen haben. Es sind zwar wenige, aber man sieht, dass es sich bei einigen sehr gelohnt hat. Patienten, die auf dem Weg zur Transplantation waren, stehen mittlerweile gar nicht mehr auf der Liste und liegen jetzt bei über 40 Prozent. Sie denken gar nicht mehr an Transplantation und können ihr Leben komplett neu gestalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bönisch.

Herr Bönisch (Vertex): Ich möchte das, was Herr Schwarz ausgeführt hat, ergänzen. Wir haben zwei sehr gute Therapien für die F508del-homozygoten Patienten. Wir wollen nicht sagen, dass Lumacaftor/Ivacaftor keine gute Therapie ist. Lumacaftor/Ivacaftor hat bereits einen beträchtlichen Zusatznutzen – so wie auch Tezacaftor/Ivacaftor – gegenüber der bestmöglichen symptomatischen Therapie gezeigt. Wir haben damit zwei sehr gute Therapieoptionen. Wir haben mit Ivacaftor in der Kombination mit Tezacaftor die genannten Vorteile bei der Lungenfunktion und der Lebensqualität auf der einen Seite und die verbesserte Sicherheit und Verträglichkeit und Arzneimittelinteraktion auf der anderen Seite. Wir vergleichen mit Lumacaftor/Ivacaftor mit einer sehr guten Therapie.

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

Frau Dr. Müller: Ich möchte auf den Punkt Hospitalisierungen wegen Exazerbationen zurückkommen. Es geht um den indirekten Vergleich Tezacaftor/Ivacaftor vs. Lumacaftor/Ivacaftor. Es ist ein Versuch, über Hospitalisierungen die pulmonalen Exazerbationen in ihrer Schwere zu erfassen. Wir haben einen indirekten Vergleich. Das heißt, wir haben ohnehin gewisse Unsicherheiten, das ist klar. Wenn man sich die Baseline-Charakteristika ansieht, stellt man fest, es ist eigentlich sehr gut balanciert, deshalb wurde er auch durchgeführt – bis auf einen Punkt. Dazu habe ich eine Frage. Möglicherweise hat dies Auswirkungen auf den Nachteil, der sich bei der Hospitalisierung wegen Exazerbationen zeigt. Die Tezacaftor/Ivacaftor-Studie hat knapp ein Viertel der Patienten in Nordamerika und knapp drei Viertel in Europa. Hingegen haben beide Lumacaftor/Ivacaftor-Studien, die Studien 103 und 104, zwischen 50 und 60 Prozent Patienten in Nordamerika. Nun wissen wir, dass das Kriterium Hospitalisierung durchaus von, ich sage nicht: geografischen, aber Gesundheitssystemeigenheiten abhängig ist. Die Frage ist, ab wann hospitalisiert wird. Würden Sie vor diesem Hintergrund sagen, dass diese beiden Studien für den Endpunkt Hospitalisierung ausreichend sicher vergleichbar sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wen fragen Sie das, Frau Müller? Irgendeinen?

Frau Dr. Müller: Ich möchte zunächst den pharmazeutischen Unternehmer fragen, weil er derjenige ist, der sich, denke ich, am intensivsten mit den Studien befasst hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also fangen wir mit dem pU an. Herr Bönisch, Sie sind für die Kombis zuständig.

Herr Bönisch (Vertex): Es ist eine interessante Hypothese. Ich kann nicht genau sagen, ob das der Fall ist oder nicht. Wir wissen es nicht. Es kann sein, dass es geografische Unterschiede bei den Hospitalisierungsraten gibt. Ich kann allerdings keine verlässliche Auskunft dazu geben, wie sich das in Europa und in den USA unterscheidet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Es ist sehr interessant, dass Sie das auch gefunden haben. Wir waren uns der Imbalance bezüglich der rekrutierenden Länder bewusst. Andererseits haben wir hin und her nach Begründungen gesucht, woher das kommen kann. Wir reden bei allen drei Studien über kontrollierte Studien. Das heißt, wir haben aus allen Gruppen in Amerika mehr bei Lumacaftor/Ivacaftor und in beiden Gruppen mehr in Europa. Insofern sind wir doch zu dem Ergebnis gekommen, dass alleine das das Phänomen nicht erklären kann. Eher sind es wirklich die Unterschiede – was Herr Bönisch eingangs schon gesagt hatte –, wann man mit einer i.v. Antibiose hinkommt und wann es in Hospitalisierung geht, sodass es diesen Effekt auf die seltensten Hospitalisierungen wirft und er bei den i.v. Antibiosen nicht da ist und auch bei den Gesamtexazerbationen nicht da ist. Dies hat uns bestärkt, zu sagen, es ist eigentlich kein Effekt, auch wenn er numerisch hier erscheint. Aber es gibt keine medizinisch plausible Erklärung dafür.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, um es ganz konkret zu machen, Sie haben sich angesehen, wie viele Hospitalisierungen es bei den in den USA rekrutierten Patientenkollektiven gegeben hat, wie viele in Deutschland oder in Europa, und da hat man etwa die gleichen Raten gehabt?

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Nein, das haben wir nicht getan. Wir haben uns einfach die Rekrutierungsverhältnisse angesehen und haben dann gesehen, dass wir als Begründung bei den Lumacaftor/Ivacaftor-Studien nicht akzeptiert haben, dass es den USA-Effekt gibt. Deswegen gibt es auch auf der Kehrseite keinen Effekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es könnte systemgetriggert sein, dass man irgendwo mehr ambulant macht, aus welchen Gründen auch immer. Diese Effekte sehen Sie aus Ihren Daten dann nicht.

(Frau Dr. Müller: Aber sie haben es nicht untersucht! Aber sie vermuten!)

– Herr Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Als Kommentar aus der klinischen Perspektive: Wenn – es wurde schon gesagt – die Medikamente verträglich sind – Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor –, sind beide in den Effekten aus unserer Sicht durchaus äquivalent. Das

Entscheidende ist zum einen die Verträglichkeit und zum anderen die Arzneimittelinteraktion. Dazu gibt es eine Beobachtungsstudie aus Frankreich, die vor Kurzem publiziert wurde, die, wenn ich es richtig im Kopf habe, gezeigt hat, dass 30 bis 40 Prozent der Patienten, die mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden, aus einem dieser Gründe – Unverträglichkeit, sprich: bronchiale Obstruktion oder Probleme mit Arzneimittelinteraktion – diese Therapie abgebrochen haben. Das sehen wir nach unserer klinischen Erfahrung bei Tezacaftor/Ivacaftor nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schwarz.

Herr Dr. Schwarz (AGAM, DGP): Einen kurzen Kommentar allgemein zu den Realitäten zwischen den Ländern und Kontinenten. Die europäische CF-Gesellschaft und die amerikanische CF-Gesellschaft gestalten ihre Leitlinien eigentlich immer kongruent, was Sicherheit gibt, aber nie eine 100-prozentige. Umgekehrt kann man sagen, selbst in Deutschland hat jedes Zentrum seine Eigenheiten, obwohl es Leitlinien gibt. Von daher wird es immer schwierig sein, da einen starken Effekt aufgrund von bestimmten Verhaltensweisen, die vielleicht kostengetriggert sind, festzustellen. Ich würde eher davor warnen, so große Kontinente zu vergleichen. Wir wissen, Amerika ist nicht gleich Europa, aus verschiedenen Gründen. Es hat Beispielcharakter, zu versuchen, Patienten bei Mukoviszidose – das hat selbst Barack Obama noch erwähnt – als einer seltenen Erkrankung weltweit gleichermaßen zu behandeln und gleiche Strategien zu haben. Das ist ziemlich einmalig. Von daher ist, glaube ich, der Unterschied eher gering anzusehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich würde dieses Thema verlassen und habe eine ganz andere Frage. Es ist etwas Übergreifendes, aber Methodisches, eher ein Hinweis. Es geht um die Standardisierung der Mittelwertdifferenzen aus den Cross-over-Studien. Wir können aus meiner Sicht mit den Daten, die wir vorgelegt bekommen haben, zur Einschätzung der Relevanz des Effekts oder zur Größe des Effekts nichts anfangen, weil die Standardisierung mit der Standardabweichung der Differenz der Werte gemacht worden ist, was bei Cross-over-Studien die patienteninterne Standardabweichung ist, die uns nicht erlaubt, diese Werte mit Standardabweichungen zu vergleichen, wo die Beobachtungseinheiten unterschiedlich waren. Das führt natürlich dazu, dass diese Standardabweichungen sehr klein sind und die Effekte entsprechend sehr groß sind. Das ist für das Testproblem irrelevant, aber für das Schätzproblem ist das nicht irrelevant. Das heißt, wir haben in allen Cross-over-Studien einen zu großen Schätzer und würden empfehlen, das irgendwie anders zu machen. Da gibt es auch Methoden. Das Cochrane-Handbuch beschreibt sehr gut, wie man auch aus Cross-over-Studien Standardisierungen von Mittelwertdifferenzen durchführt, die mit Parallelgruppenstudien vergleichbar sind, weil eben dieses Problem besteht. Dies wollte ich als Hinweis mitgeben. Wir können die Relevanz der Effekte, auch die Konfidenzintervalle und den Schätzer nicht verwenden, weil die einfach überschätzt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Sie beziehen sich auf alle – es sind eigentlich zwei – Cross-over-Studien, da ist es Ihnen gleichermaßen aufgefallen, sehe ich das richtig? – Ich kann dazu nur sagen, dass wir lange versucht haben, die vernünftigsten Formeln für die Berechnung von

Hedges'g in diesem Falle zu finden, und uns da ebenfalls auf Publikationen von Borenstein und anderen beziehen und diese Formeln herangezogen haben. Es gibt leider Gottes in der Literatur – das muss ich einfach einmal sagen – sehr viele fehlerhafte Publikationen und Dinge, die unklar sind, gerade für spezielle Modelle wie in diesem Falle Modelle mit Messwiederholungen. Wir lassen uns da retrospektiv gerne eines Besseren belehren. Wir haben nach bestem Wissen und Gewissen das gemacht, was wir kannten und was publiziert ist. Wir können das – weil das hier wahrscheinlich die Wenigsten interessiert – gerne offline noch austauschen. Wir sind daran sehr interessiert. Wenn es bessere Methoden gibt, lernen wir da gerne. Im Moment kann ich nichts anderes dazu sagen, weil ich nicht genau weiß, wie es im Detail bei Ihrer Methode bei Ihnen abgelaufen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Aber Sie können vielleicht sagen, wie Sie es gemacht haben. Auch ich konnte es nicht direkt nachvollziehen, dazu fehlen Werte. Was man machen kann: Man kann mit dem aus meiner Sicht richtigen Verfahren die Schätzer ausrechnen. Das geht mit den Daten, die wir haben. Die sind erheblich kleiner als die, die Sie angegeben haben. Daraus kann ich nur schlussfolgern, dass Sie mit der Standardabweichung der Differenz des Effektes gerechnet haben. Das ist auch das, was man standardmäßig machen würde. Wenn man ignoriert, dass man eine Cross-over-Studie vor sich hat, wo der Effekt auf der Differenz innerhalb eines einzelnen Patienten beruht, ist klar, dass man möglicherweise in die Irre geleitet wird und übersieht, dass man hier eine andere Art Standardabweichung hat, als wenn man die Effekte auf Basis von Differenzen zwischen Patienten feststellt. Es wäre gar nicht so fernliegend, genau diese Standardabweichung zu benutzen. Sie ist aber nicht vergleichbar mit der Standardabweichung, die man aus unterschiedlichen Beobachtungseinheiten gewinnen würde. Deshalb sind die Irrelevanzschwellen, die wir heranziehen, nicht geeignet, denn die sind für dieses Problem nicht gemacht. Die stammen natürlich aus Daten, wo man die Standardisierung aufgrund von Messungen mit unabhängigen Beobachtungseinheiten gemacht hat.

Es ist definitiv nicht falsch, das so zu machen, das ist dann aber ein Schätzproblem für den einzelnen Patienten. Man schätzt dann, was man bei einem einzelnen Patienten an Effekt erwarten würde. Aber das ist nicht die Frage, die uns hier interessieren wird. Uns interessiert die Frage, was in unabhängigen Gruppen zwischen den Behandlungen passiert. Da muss man die Standardisierung dann anders vornehmen. Da gibt es Verfahren, das wird, wie gesagt, auch im Cochrane-Handbuch beschrieben. Wenn man eine Metaanalyse durchführen will, dann braucht man häufig Standardisierungen, weil man unterschiedliche Operationalisierungen desselben Endpunkts hat, und dann will man natürlich auch Cross-over- und Parallelgruppenstudien zusammenfassen. Da muss man darauf achten, dass bei standardisierten Mittelwertdifferenzen die gleichen Schätzer und Varianzen in die Auswertung eingehen. Insofern sind die Verfahren da am ehesten und am leichtesten nachvollziehbar wiedergegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Um nicht ganz den Kontext zu verlieren, sage ich: Das, was Sie jetzt kritisieren, betrifft nur die kontinuierlichen Endpunkte, wo wir keine Minimal Clinically Important Difference haben. Das betrifft gar nicht alle Endpunkte, dies nur zur Einordnung. Das andere ist: Wir haben die Berechnungen mit einer Software, mit dem Comprehensive-

Meta-Analysis-Programm, durchgeführt. Es ist eine Gruppe von sehr anerkannten, internationalen Statistikern und Wissenschaftlern, die dieses Programm entwickelt haben. Deshalb haben wir auf das Formelwerk von diesen zurückgegriffen, damit es mit der Berechnung übereinstimmt.

Kurz noch zu dem, was Sie ausgeführt haben. Für die korrekte Berechnung der Variabilität ist einerseits der richtige Schätzer der Standardabweichung wichtig, aber auch die Freiheitsgrade, die man heranzieht, aus der Varianzanalyse. Wir haben beides sehr genau betrachtet und haben für die Freiheitsgrade auf alle Fälle die berücksichtigt, die auf Ihren Gruppenunterschied gehen, obwohl wir hier intraindividuelle Vergleiche haben. Insofern – Sie haben es selbst schon gesagt –: Falsch ist es nicht. Bei Hedges'g gibt es nicht so ganz die klare Linie, weil es nicht so gut publiziert ist. Aber, wie gesagt, ich sehe, dass es hier andere Auffassungen gibt. Bei Cochrane haben wir aufgrund dieser Software keine Anleihe genommen. Wir können das nur hinterher noch einmal betrachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bönisch.

Herr Bönisch: Ergänzend zu dem, was Herr Banik gesagt hat: Wir haben zumindest für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R eine Minimal Clinically Important Difference. Die Änderung ist hier deutlich sehr viel höher als dieser minimale klinisch relevante Unterschied. Die liegt bei vier Punkten. Wir haben hier Verbesserungen im zweistelligen Bereich für die Patienten nach acht Wochen, die dann über 96 Wochen stabil sind. In den Responderanalysen kommt ganz klar heraus, dass wir eine deutliche Überlegenheit der Therapie gegenüber Best Supportive Care haben. Das ist auch genau das, was wir von den Klinikern widerspiegelt bekommen haben: dass diese Patienten besonders gut auf diese Therapie ansprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding.

Herr Eyding: Es geht – das hat Herr Banik schon gesagt – tatsächlich nur um die kontinuierlichen Endpunkte, binäre Endpunkte sind davon nicht betroffen, das ist klar. Wenn man sich gerade bezüglich dieses Endpunktes den Schätzer ausrechnet, wie er meiner Ansicht nach richtig mit den Standardabweichungen ausgerechnet werden muss, die zwischen den Patienten bestehen, dann sinkt der Schätzer von 0,88 auf 0,53 oder 0,54; das ist abhängig davon, ob man Cohen's d oder Hedges'g oder was auch immer macht. Der wird schon kleiner. Man muss dazusagen: Das Konfidenzintervall wird auch kleiner. Das heißt, ob sich die unteren Grenzen groß verschieben, kann man nicht sagen. Aber man muss einfach mit den richtigen Daten arbeiten. Deswegen ist es für uns eine wichtige Sache. An dieser Stelle ist es nicht relevant, weil möglicherweise auch Responderanalysen bestehen, aber bei anderen Endpunkten, die auf standardisierten Mittelwertdifferenzen beruhen, ist es halt relevant. Da muss man die Größe des Effekts einfach richtig abschätzen können, auch mit den richtigen Konfidenzintervallen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eyding. – Frau Biester.

Frau Biester: Ich möchte noch etwas zur Antibiose und zum indirekten Vergleich sagen. Es schien so, als würde nur wegen der i.v. Antibiose hospitalisiert. Das kann ich mir gar nicht vorstellen. Oder ist es so, dass Hospitalisierungen nur wegen der i.v. Antibiose vorgenommen werden?

Der zweite Punkt ist eher ein Kommentar zu der Frage von Frau Müller, ob Regionen möglicherweise eine Rolle spielen. Ich hatte gedacht, Herr Banik, als Sie sich zu Wort meldeten, dass Sie auf die Subgruppenanalyse zu sprechen kommen. Das wäre ein Weg gewesen, das zu untersuchen, wenn man das adäquat gemacht hätte. So wie Sie es gemacht haben, ist es nicht adäquat, sodass man mit den Subgruppenanalysen nichts anfangen kann, was diese Frage angeht. Letztendlich weiß man es nicht. Man kann es irgendwie drehen, aber man weiß es nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hat er gesagt. – Herr Banik, bitte.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Da muss ich vehement widersprechen. Es ist nicht nicht adäquat, was wir gemacht haben. Das Einzige, was Sie uns vorwerfen, ist, dass wir im Gegensatz zu Ihnen zu viele Subgruppen analysiert haben. Deshalb sind wir da unseres Erachtens auf der sicheren Seite. Wir haben nach dem immer noch gültigen IQWiG-Methodenpapier 5.0 die Subgruppen besprochen, die einen Beleg hinsichtlich Interaktion geliefert haben. Da war die Region nicht dabei. Insofern weiß ich nicht, woran es liegen soll. Bezüglich der Subgruppeneffekte generell sind wir, wie wir auch in der Stellungnahme dargelegt haben, eher der Meinung, dass das, was das IQWiG jetzt vorgeschlagen hat, nicht adäquat ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie wollte damit ausdrücken, dass Sie den von Frau Müller gewünschten Effekt aufgrund der Subgruppenanalysen, die Sie vorgenommen haben, nicht zeigen können. Ob Sie ihn hätten zeigen müssen, ist eine völlig andere Frage. Nur, dadurch, dass Sie die regionalen Unterschiedlichkeiten nicht gezeigt haben, kann man das Argument geringerer Nutzen nicht so einfach wegdiskutieren. Darauf bezog sich das. Das war kein Angriff auf Ihre Methodik. – Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Nur noch einmal zur Erklärung. Wir haben, wie gesagt, die Subgruppeneffekte immer für alle Seiten des indirekten Vergleichs untersucht, so wie sich das nach dem Methodenhandbuch gehört. Wir hatten bei den Lumacaftor/Ivacaftor-Studien zwei Studien in der Metaanalyse. Damals gab es eine Interaktion, die wir beachtet haben, bezüglich der Regionen. Die war aber für den indirekten Vergleich nicht mehr relevant. Deshalb haben wir sie auch nicht untersucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist doch klar. Das war der Punkt. – Frau Biester.

Frau Biester: Ich wollte eigentlich durchaus gesagt haben, dass die Subgruppenanalysen nicht adäquat sind; um das nicht so stehen zu lassen; denn Sie haben nicht die Interaktionen für den interessierenden Vergleich untersucht. Sie haben das für die Vergleiche berechnet, die in den indirekten Vergleich gehen. Damit weiß man für den interessierenden Vergleich nicht, ob es Interaktionen gibt. Das ist nicht das, was es für die Subgruppenanalyse braucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller schließt sich an. Es ist inadäquat, aber nicht bezogen auf die regionalen Unterschiede, sondern auf alles?

Frau Dr. Müller: Nein. Die Klarstellung war sinnvoll, dass das, was angesprochen wurde, mögliche Unsicherheit, vom pU nicht untersucht wurde. Das, was jetzt erläutert wurde, bezog sich nicht auf diesen Punkt. Das heißt, es bleibt weiterhin mit einem Fragezeichen stehen. So würde ich das interpretieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Ich möchte wiederholen, dass wir eigentlich entsprechend der IQWiG-Kritik zu viele Subgruppenanalysen durchgeführt haben. Deswegen wüsste ich jetzt nicht, wo etwas fehlt. Es ist aus den Einzelstudiendarstellungen alles nachvollziehbar, wo in welchen Studien welche Interaktionen bestanden haben oder nicht. Was wir gemacht haben, ist, einfach zu prüfen, ob man die Methodik des indirekten Vergleichs, Bucher-Methode, anwenden darf oder nicht. Das hat das IQWiG nicht gemacht, macht einfach die Bucher-Methoden sozusagen in den Subgruppen und sagt dann, ich schaue nur danach, ob es Interaktionen bezüglich des indirekten Vergleichs gibt, und wenn es die nicht gibt, wird dann plötzlich der gesamte indirekte Vergleich interpretiert, wo ich dann nicht geprüft habe, ob die Voraussetzungen erfüllt waren. Deshalb denken wir nach wie vor, dass wir mit unserer Methode auf der sicheren Seite sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Hilft es, wenn wir noch weiter diskutieren? Ich sehe es jetzt nicht. Ich würde vorschlagen, wir protokollieren das wechselseitige Unverständnis über die hier vorgelegte Methodik. Irgendwann führt es nicht mehr weiter. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Noch einmal zu dem indirekten Vergleich. Mir fällt eines auf. Wenn man sich die Tabelle ansieht, dann stellt man fest, dass die Rate im Placebovergleich von Tezacaftor/Ivacaftor, also das, was den Placebo-Arm ausmacht, ungefähr in der gleichen Größenordnung wie im Verum-Arm von Lumacaftor/Ivacaftor liegt. Das wird letztendlich getriggert durch den Unterschied zwischen Lumacaftor/Ivacaftor. Meines Erachtens ist der Placebo-Arm im Tezacaftor/Ivacaftor-Arm falsch zu niedrig, es sind zu wenige auffällig geworden. Das macht den Unterschied aus. Den Unterschied könnte man erklären, wenn bei Tezacaftor/Ivacaftor verhältnismäßig höhere Zahlen vorkommen würden als bei Lumacaftor/Ivacaftor. Das ist aber nicht der Fall. Was der Fall ist, ist, dass es im Placebo-Arm von Tezacaftor/Ivacaftor viel weniger gibt als im Vergleichsarm von Lumacaftor/Ivacaftor.

Ich habe eine komplett andere Frage, weggehend von dieser Kombination. Ich habe vergessen, es vorhin zu fragen. Es geht um die Gating-Mutation. Im Anwendungsgebiet A hat bei den über Zwölfjährigen das IQWiG eine Nutzen-Schaden-Abwägung gemacht. Wir haben sehr positive Ergebnisse, was die pulmonalen Exazerbationen angeht, auch was Lebensqualität und Morbiditätsparameter angeht. Dem gegenüber steht das Schwindelgefühl. Das IQWiG kommt zu einer Nutzen-Schaden-Abwägung und kommt von „beträchtlich“ auf „gering“ durch – das muss man tatsächlich sagen – das Schwindelgefühl. Ich würde Sie als Kliniker gerne fragen, wie Sie das Schwindelgefühl einschätzen würden. Komischerweise taucht es in den Placebo-kontrollierten Studien sonst nicht auf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwarz zum Schwindel.

Herr Dr. Schwarz (AGAM, DGP): Schwindel ist uns eigentlich bei vielen CF-Modulator-Therapien von den Patienten rückgespiegelt worden. Wir können es relativ gut erklären auch in Verbindung mit einer verbesserten Symptomatik der Nasennebenhöhlen. Patienten beschreiben – es ist die gleiche Schleimhaut wie in der Lunge –, dass sich vor allem nicht nur die Lunge, sondern auch die Schleimhäute der Nasennebenhöhlen verändern, und das ziemlich rasch in den ersten Tagen, und dass der Schwindel in den ersten Wochen, vielleicht in den ersten ein, zwei Monaten auftritt und sich dann verbessert. Das ist etwas, was wir den Patienten, wenn wir eine Therapie beginnen, auch mitteilen. Gerade bei den seltenen

Patienten, weil man die gut überblickt, auch unter Ivacaftor, gibt es eigentlich keinen Patienten, der es aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt hat. Die nehmen es alle weiter, weil sie einfach so davon profitieren. Von daher ist da aus unserer klinischen Sicht ein ganz klarer Zusatznutzen vorhanden. Der Schwindel hat bei unseren Patienten nie zum Absetzen geführt. Gerade wenn sie es wissen, sind sie bereit, das in den ersten Wochen zu akzeptieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding.

Herr Eyding: Ein ganz kurzer Versuch, auf den indirekten Vergleich zurückzukommen. Bei der Ähnlichkeitsprüfung für den indirekten Vergleich kommt es nicht darauf an, dass es keine Effektmodifikationen gibt, sondern es kommt darauf an, dass die Effektmodifikationen einigermaßen gleichverteilt sind. Jetzt kann man sich natürlich darüber streiten, ob 50 Prozent in der einen Gruppe in Nordamerika vs. 70 Prozent in Amerika noch gleich ist. Aber die Abwesenheit der Effektmodifikation ist meiner Ansicht nach keine Voraussetzung für die Durchführung eines indirekten Vergleichs, sondern Voraussetzung ist, dass die Effektmodifikatoren in den beiden Studien bei der Ähnlichkeitsprüfung des indirekten Vergleichs ungefähr gleich häufig sind. Insofern kann ich die Kritik des IQWiG verstehen, dass man den eigentlichen Interaktionstest erst auf dem indirekten Vergleich fußen lassen muss, denn diese Ähnlichkeitsprüfung hat dazu geführt, dass man einen indirekten Vergleich generell zulässt. Dann prüft man, ob man für den interessierenden Vergleich wirklich eine Effektmodifikation für das Merkmal sieht. So habe ich das verstanden. Vielleicht gibt es einfach ein Missverständnis an der Stelle, wo man Effektmodifikationen prüft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Ein letztes Mal dazu. Sie haben völlig recht. Im Grunde genommen müsste man beides machen. Das haben wir aus der Kritik gelernt. Aber eines nur, was die Seiten jeweils fordern, reicht sicher nicht aus. Nach wie vor bin ich der Meinung, dass wir mit unserer Methode alle möglichen Interaktionen erkannt haben, denn wir sind in dem indirekten Vergleich sofort in die Subgruppe eingestiegen, wenn die Vergleichbarkeit der Faktoren in den Studien-Baseline-Charakteristika nicht gegeben war. Insofern bleibt es dabei, was das IQWiG geschrieben hat: Ihr habt zu viel gemacht. Deshalb wird es nicht anerkannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut. – Wir protokollieren noch einmal wechselseitiges Verständnis, gleichwohl grundlegende Differenzen in der zugrunde zu legenden Methodik. – Frau Biester.

Frau Biester: Auch ich glaube, es ist ein Missverständnis. Man muss, wie Herr Eyding gesagt hat, Ähnlichkeit und Homogenität in den Studien prüfen, die in den indirekten Vergleich gehen. Das haben Sie gemacht. Da haben Sie aber nicht für die Subgruppen die Effektmodifikationen für den interessierenden Vergleich gemacht. Ich hatte vorhin vor, das zu erklären. Das haben Sie einfach nicht gemacht. Deswegen haben Sie die Subgruppen nicht richtig untersucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir nehmen das zu Protokoll, unter zustimmendem Nicken auch von Frau Müller und der GKV. – Weitere Fragen? – Keine. Jetzt darf Frau Schmeding die letzten zweieinhalb Stunden zusammenfassen.

Frau Schmeding (Vertex): Ich versuche, mich kurz zu halten. – Wir hatten eine sehr intensive Diskussion, haben viel gehört, viel gelernt. Insgesamt ist wichtig, festzuhalten, dass wir bei der

zystischen Fibrose von einer seltenen, angeborenen und lebensverkürzenden Multiorganerkrankung sprechen und das mediane Sterbealter weiterhin bei 33 Jahren ist. Wir haben genauso gehört, dass direkt nach der Geburt sich die körperlichen Funktionen verschlechtern, dass wir strukturelle Organschäden haben und dass es daher das Therapieziel ist, den Gesundheitszustand zu erhalten, insbesondere möglichst lange stabil zu erhalten, was durch die CFTR-Modulation und das Neugeborenen-Screening möglich ist. Wir sind der Ansicht, dass mit Ivacaftor in der Mono- und der Kombinationstherapie für die Patienten direkt erfahrbare Vorteile gegeben sind. Wir haben es ausführlich besprochen. Insbesondere je früher mit einer kausalen Therapie wie Ivacaftor begonnen wird, können die Patienten langfristig profitieren, die Krankheitsprogression gebremst werden. Insofern sehen wir für alle Patienten, die eine Zulassung für Ivacaftor haben, einen patientenrelevanten Zusatznutzen. – Vielen Dank für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Schmeding, ganz herzlichen Dank, meine sehr verehrten Damen und Herren, dass Sie uns zweieinhalb Stunden Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das jetzt sortieren müssen und werden dann das, was gesagt worden ist, in unsere Entscheidung einbeziehen. Wir können an dieser Stelle die Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 12:30 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: Ivacaftor

Stand: Juni 2019

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

Ivacaftor Zur Behandlung der zystischen Fibrose

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Ggf. Ernährungsbezogene Maßnahmen, Unterstützung der Atemfunktion, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL)
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<u>Beschlüsse:</u> <i>Lumacaftor/Ivacaftor (vors. Beschluss am 15.08.2019)</i> <i>Tezacaftor/Ivacaftor (Beschluss am 16.05.2019)</i> <i>Lumacaftor/Ivacaftor (nAWG, Beschluss vom 02.08.2018)</i> <i>Lumacaftor/Ivacaftor (Beschluss vom 02.06.2016)</i> <i>Ivacaftor (nAWG, Beschluss vom 02.06.2016)</i> <i>Ivacaftor (nAWG, Beschluss vom 19.02.2015)</i> <i>Ivacaftor (Beschluss vom 07.02.2013)</i>
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 ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor R07AX02 Kalydeco®	<u>Anwendungsgebiet:</u> Zur Behandlung der zystischen Fibrose
CFTR-Modulatoren	
Lumacaftor/ Ivacaftor R07AX30 Orkambi®	Lumacaftor/Ivacaftor ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Ivacaftor/Tezacaft or R07AX31 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 <i>CFTR</i> -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> .
Antibiotische Therapie	
Ceftazidim J01DD02 Generisch	Ceftazidim wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern inklusive Neugeborenen (von Geburt an) bei Infektionen die untenstehend aufgelistet sind. – Nosokomiale Pneumonie – Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose – Bakterielle Meningitis – Chronisch eitrige Otitis media – Maligne Otitis externa – Komplizierte Harnwegsinfektionen – Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen – Komplizierte intraabdominale Infektionen – Knochen- und Gelenksinfektionen – Peritonitis assoziiert mit Dialyse bei CAPD-Patienten

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	Behandlung von Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektionen. Ceftazidim kann zur Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber, aufgrund einer vermuteten bakteriellen Infektion, eingesetzt werden. Ceftazidim kann als perioperative Prophylaxe für Harnwegsinfekte bei Patienten, die sich einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP) unterziehen, verwendet werden. 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). Ceftazidim sollte gemeinsam mit anderen antibakteriellen Substanzen angewendet werden, wenn die mögliche Bandbreite der verursachenden Bakterien nicht vom Wirkspektrum von Ceftazidim abgedeckt wird. Offizielle Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Arzneimitteln sollten berücksichtigt werden.
Aztreonam J01DF01 Cayston®	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. Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.
Ciprofloxacin J01MA02 Generisch	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. Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. <u>Erwachsene:</u> Untere Atemwegsinfektionen verursacht durch Gramnegative Bakterien — Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose oder bei Bronchiektasien <u>Kinder und Jugendliche:</u> Durch <i>Pseudomonas aeruginosa</i> verursachte bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose Ciprofloxacin kann auch zur Behandlung von schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden, wenn dies als notwendig angesehen wird. 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).
Levofloxacin J01MA12 Generisch	Lösung für einen Vernebler: 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). Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.
Colistimethat J01XB01 Generisch	<u>Zur Injektion oder Infusion:</u> 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).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<u>Lösung für einen Vernebler</u> Colistimethat-Natrium zur Inhalation ist bei erwachsenen Patienten und Kindern mit zystischer Fibrose zur Behandlung chronischer pulmonaler Infekte indiziert, die durch Pseudomonas aeruginosa verursacht werden (siehe Abschnitt 5.1). Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.
Meronom J01D H02 Meronom®	Meronom ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 3 Monaten (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1): - Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose [...] Für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten die offiziellen Leitlinien beachtet werden.
Tobramycin J01GB01 Generisch	Tobramycin Lösung für einen Vernebler wird zur langfristigen Behandlung einer chronischen Infektion der Lunge mit Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit Mukoviszidose ab sechs Jahren angewendet. Es sollten die offiziellen Richtlinien über die geeignete Anwendung von antibakteriellen Wirkstoffen berücksichtigt werden. Tobramycin Lösung für einen Vernebler ist zur Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren angezeigt. Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.
Sekretolytische Therapie	
Dornase alfa R05CB13 Pulmozyme®	Dornase alfa ist angezeigt zur Behandlung der cystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Patienten, die älter als 5 Jahre sind und deren forcierte Vitalkapazität (FVC) mehr als 40 % des Normalwertes beträgt.
Mannitol R05CB16 Bronchitol®	Mannitol wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Erwachsenen ab 18 Jahren zusätzlich zum besten Therapiestandard.
Carbocistein R05CB03 Transbronchin Kapseln 375 mg/Hartkapsel	Zur begleitenden Behandlung bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und Schleimtransport einhergehen. Aus FI 4.2. Dosierung nur für Erwachsene und Jugendliche ab dem 13. Lebensjahr

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Lauer-Taxe (Stand April 2019)

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: Ivacaftor

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. Mai 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	11
3.3 Systematische Reviews.....	42
3.4 Leitlinien.....	42
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	54
Referenzen	55

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

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.

Nachträglich wurde ein Beschluss des G-BA von Mai 2019 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Insgesamt ergab dies 25 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

G-BA, 2019 [3].

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 – Tezacaftor/Ivacaftor vom 16.05.2019

Anwendungsgebiet

Symkevi® wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

Ausmaß des Zusatznutzens

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

Ausmaß des Zusatznutzens: beträchtlicher Zusatznutzen

b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

Ausmaß des Zusatznutzens: geringer Zusatznutzen

G-BA, 2018 [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 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 [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 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 [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 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)² 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 [16].

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 [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 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 [4].

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 [9].

Siehe auch [6,7,10]

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 [5].

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, - 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] 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 [8].

Siehe auch [11]

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 [25].

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

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 Settings: Outpatients Intervention: Dornase alfa (once daily) Comparison: Hypertonic saline						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Hypertonic Saline	Dornase alfa				
Mean relative percentage in FEV ₁ (L) at 3 months	See comment	See comment	MD 8.00 (2.00 to 14.00)	up to 43 ^{1,2} (1 cross-over study) (see comment)	⊕⊕○○ low ^{3,4}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design
Number of pulmonary exacerbations at 3 months	15 exacerbations	17 exacerbations	NA (see comment)	up to 43 ^{1,2} (1 cross-over study)	⊕⊕○○ low ^{3,4}	No difference was found in the number of pulmonary exacerbations (no statistical comparison made)
* Assumed and corresponding risk not calculated lung function and quality of life. Relative effect and 95% CI presented is adjusted for the cross-over design of the study. CI: confidence interval; MD: mean difference						
GRADE Working Group grades of evidence High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: We are very uncertain about the estimate.						

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

- 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 Settings: Outpatients Intervention: Dornase alfa Comparison: Mannitol						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Mannitol	Dornase Alfa				
Mean absolute change in FEV1 (L) at 3 months	See comment	See comment	MD 0.02 (-0.11 to 0.16)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design
Change in quality of life - CFQ-R at 3 months	See comment	See comment	MD 10.61 (0.27 to 20.95)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design
Number of people experiencing exacerbations - at 3 months	130 per 1000	143 per 1000 (33 to 631)	RR 1.10 (0.25 to 4.84)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	RR <1 indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design
* Assumed and corresponding risk not calculated for lung function and quality of life. Relative effect and 95% CI presented is adjusted for the cross-over design of the study. CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire - Revised; CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio						
GRADE Working Group grades of evidence High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: We are very uncertain about the estimate.						

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

- 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 man- nitol	Dornase alfa				
Mean absolute change in FEV ₁ (L) at 3 months	See comment	See comment	MD 0.10 (-0.06 to 0.25)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design
Change in quality of life - CFQ-R at 3 months	See comment	See comment	MD 10.61 (0.27 to 20.95)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design
Number of people experiencing exacerbations at 3 months	261 per 1000	143 per 1000 (41 to 501)	RR 0.55 (0.16 to 1.92)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	RR <1 indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design
* Assumed and corresponding risk not calculated lung function and quality of life. Relative effect and 95% CI presented is adjusted for the cross-over design of the study. CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio						
GRADE Working Group grades of evidence High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: We are very uncertain about the estimate.						

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

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

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

- Mortality: The trial did not measure this outcome.
- There was no difference between the two groups in either FEV1, 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.

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

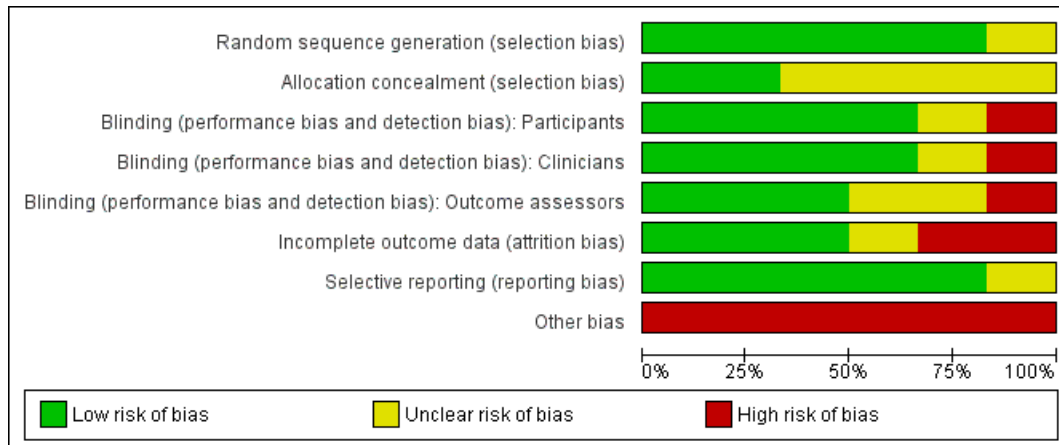
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 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) Scale: age-appropriate versions of the CFQ-R questionnaire Follow-up: up to 6 months	There were no consistent statistically significant differences between treatment groups in changes from baseline for any domains of the CFQ-R at any of the time points for which data were available		NA	324 - 507 participants (variable by domains) 2 studies	⊕⊕⊕○ low ^{1,2}	
Lung function: FEV₁ mL (change from baseline) Follow-up: up to 6 months, repeated measures	The mean change from baseline in FEV ₁ mL ranged across the 50 mg mannitol groups from 26.0 to 32.5	The mean change from baseline in FEV ₁ mL in the 400 mg mannitol groups was on average 86.5 higher (95% CI 45.2 to 127.9 higher)	NA	600 participants 2 studies	⊕⊕⊕○ moderate ¹	Data provided by mannitol manufacturer Pharmaxis were analysed via a MMRM analysis

Adverse events relating to treatment Scale: mild, moderate, severe and total Follow-up: up to 6 months	The most commonly adverse events reported were cough and haemoptysis (in 5% and 2% of participants respectively)	The most commonly adverse events reported were cough and haemoptysis (in 10% and 5% of participants respectively)	See comment	600 participants 2 studies	⊕⊕⊕○ moderate ¹	We found no statistically significant differences in rates of adverse events related to treatment (of all severities) between treatment groups
*For lung function outcomes, the basis for the assumed risk is the range of mean values in the control group and the corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). For Health related Quality of Life and Adverse events, the basis of the assumed risk and the corresponding risk is described in the comments CF: cystic fibrosis; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version, CI: confidence interval; FEF₂₅₋₇₅: mid-expiratory flow; FEV₁: forced expiratory volume at one second; FVC: forced vital capacity; HRQoL: health-related quality of life; MMRM: mixed model repeated measures; NA: not applicable. GRADE Working Group grades of evidence High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: we are very uncertain about the estimate.						

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

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 Settings: outpatients Intervention: inhaled mannitol 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				
HRQoL - all domains (change from baseline) Scale: age-appropriate versions of the CFQ-R questionnaire Follow-up: up to 3 months	No significant differences were found between treatment groups for any domains of the CFQ-R		NA	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ very low ^{1,2,3}	
Lung function: FEV₁ mL (percentage change from baseline) Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 84 (273) mL	The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was -1 (279) mL	MD 2.80% (95% CI: -4.80% to 10.40%).	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ very low ^{1,2}	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*
Adverse events relating to treatment Scale: mild, moderate, severe and total Follow-up: up to 3 months	CF exacerbation was the most commonly reported adverse event (5% of participants)	Cough and CF exacerbation were the most commonly reported adverse events (22% and 17% of participants respectively)	See comment.	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ very low ^{1,2}	Frequencies of adverse events according to severity only were reported, a statistical comparison was not made
*The basis of the assumed risk and the corresponding risk is described in the comments. For lung function outcomes, absolute data was not presented in a format which could be analysed due to the cross-over design of the study, therefore only analyses of percentage change from baseline were included in this review CF: cystic fibrosis; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version, CI: confidence interval; FEF ₂₅₋₇₅ : mid-expiratory flow; FEV ₁ : 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						
Patient or population: children and young people with cystic fibrosis Settings: outpatients Intervention: inhaled mannitol plus dornase alfa Comparison: dornase alfa						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Dornase alfa	Inhaled mannitol plus dornase alfa				
HRQoL - all domains (change from baseline) Scale: age-appropriate versions of the CFQ-R questionnaire Follow-up: up to 3 months	No significant differences were found between treatment groups for any domains of the CFQ-R		NA	up to 23 ¹ 1 cross-over study	⊕○○○ very low ^{1,2,3}	
Lung function: FEV₁ mL (percentage change from baseline) Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 84 (273) mL	The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was -31 (306) mL	MD -4.30% (95% CI: -14.10% to 5.50%).	up to 23 ¹ 1 cross-over study	⊕○○○ very low ^{1,2}	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*
Adverse events relating to treatment Scale: mild, moderate, severe and total Follow-up: up to 3 months	CF exacerbation was the most commonly reported adverse event (5% of participants)	Cough and CF exacerbation were the most commonly reported adverse events (9% and 30% of participants respectively)	See comment.	up to 23 ¹ 1 cross-over study	⊕○○○ very low ^{1,2}	Frequencies of adverse events according to severity only were reported, a statistical comparison was not made
*The basis of the assumed risk and the corresponding risk is described in the comments. For lung function outcomes, absolute data was not presented in a format which could be analysed due to the cross-over design of the study, therefore only analyses of percentage change from baseline were included in this review CF: cystic fibrosis; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version, CI: confidence interval; FEV ₂₅₋₇₅ : mid-expiratory flow; FEV ₁ : 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 [23].

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).

MethodikPopulation:

- 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:
 - o Survival
 - o Quality of life (QoL)
 - o Physiological measures of lung function
- sekundäre Endpunkte:
 - o Adverse effects
 - o Extra courses of antibiotics
 - o 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 – (Boyle 2014; PROGRESS 2017; Ratjen 2017; TRAFFIC 2015; TRANSPORT 2015)
- 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:
 - o Immediate term (up to and including one month): significantly lower CFQ-R scores in some domains
- Adverse effects:

- o Mild AE: most commonly reported side effect was cough with no significant difference
- o 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
- o 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
 - o 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)

Lumacaftor plus ivacaftor versus placebo

Lumacaftor plus ivacaftor compared with placebo for cystic fibrosis						
Patient or population: adults and children with cystic fibrosis Settings: outpatients Intervention: lumacaftor (600 mg once daily or 400 mg once daily) plus ivacaftor (250 mg twice daily) Comparison: placebo						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo	Lumacaftor plus ivacaftor				
Survival Follow-up: 6 months	No deaths reported.	No deaths reported.	NA	1108 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	
Quality of life - (EuroQol) EQ-5D-3L Index Score (total score): absolute change from baseline Follow-up: 6 months	The mean absolute change from baseline ranged from 0.0006 to 0.0017 points	The mean absolute change from baseline was 0.00 points higher (0.01 lower to 0.01 higher)	NA	1061 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	A higher score indicates a better outcome.
Quality of life - CFQ-R respiratory domain: absolute change from baseline Follow-up: 6 months	The mean absolute change from baseline ranged from 1.1 to 2.81 points	The mean absolute change from baseline was 2.62 points higher (0.64 higher to 4.59)	NA	1076 (2 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	A higher score indicates a better outcome. There was also a statistically significant difference between groups at 28 days, MD 3.70 points (95% CI 1.81 to 5.58)

FEV₁ % predicted: relative change from baseline Follow-up: 6 months	The mean relative change from baseline ranged from -0.34% to 0%	The mean relative change from baseline was 5.21% higher (3.61% higher to 6.80% higher)	NA	1072 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	
FEV₁ % predicted: absolute change from baseline Follow-up: 6 months	The mean absolute change from baseline ranged from -0.44 to -0.15% predicted	The mean absolute change from baseline was 3.07% predicted higher (2.17 higher to 3.97 higher)	NA	1072 (2 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	There was also a statistically significant difference between groups at 28 days, MD 2.37% predicted (95% CI 1.52 to 3.22)
Adverse events Follow-up: 6 months	Cough was statistically significantly more common in the placebo group compared to the lumacaftor-ivacaftor group Dyspnoea was statistically significantly more common in the lumacaftor-ivacaftor group compared to the placebo group There were no statistically significant differences between groups in terms of number of participants experiencing adverse events, serious adverse events or other adverse events Long-term open-label follow-up data of the 2 studies showed a statistically significant increase in early transient shortness of breath. In participants allocated a 400 mg twice-daily dose, there was a statistically significant rise in blood pressure		NA	1108 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	
Time to first pulmonary exacerbation Follow-up: 6 months	Time to first pulmonary exacerbation was statistically significantly longer in both in the lumacaftor 600 mg once daily plus ivacaftor 250 mg twice daily and the lumacaftor 400 mg twice daily plus ivacaftor 250 mg twice daily groups		NA	1108 (2 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	Presentation of data did not allow an analysis of the lumacaftor doses pooled

*The basis for the **assumed risk** is the mean placebo 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).

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

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

- In the TRAFFIC and TRANSPORT studies, pulmonary exacerbations were reported more frequently in participants allocated to placebo compared to those receiving lumacaftor-ivacaftor combination therapy (combined OR 0.62 (99% CI 0.44 to 0.86))
- BMI improved in participants allocated to the lumacaftor-ivacaftor combination therapy after 24 weeks
- For the children (aged 6 to 11 years) enrolled in the Phase 3 study of lumacaftor-ivacaftor combination therapy, the safety profile reported was similar to the TRAFFIC and TRANSPORT studies, including transient early respiratory compromise and infrequent elevation in serum transaminases (liver enzymes) (Ratjen 2017).

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 Follow-up: up to 24 weeks	No deaths reported.	No deaths reported.	NA	522 (2 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ^{1,2}	
Quality of life: total score Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	A higher score indicates a better outcome.
Quality of life: CFQ-R respiratory domain: absolute change from baseline Follow-up: 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 ^{1,2}	A higher score indicates a better outcome Difference in absolute change from baseline calculated by least-squares regression, hence assumed risk not presented The mean absolute change from baseline in CFQ-R respiratory domain score in the tezacaftor plus ivacaftor
						group was also statistically significantly higher than the placebo group at 4 weeks: MD 5.10 (95% CI 2.99 to 7.21) The second study (n = 18) showed that the treatment effect of tezacaftor-ivacaftor versus placebo was 6.81 points of CFQ-R respiratory domain (P = 0.2451) up to day 28
FEV₁ % predicted: relative change from baseline Follow-up: up to 24 weeks	See comment.	The mean relative change from baseline in FEV ₁ % predicted in the tezacaftor-ivacaftor group was 6.80% higher (5.30% higher to 8.30% higher) than the placebo group (result from 1 study with 510 individuals)	NA	522 (2 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ^{1,2}	Difference in relative change from baseline calculated by least-squares regression, hence assumed risk not presented The second study (n = 18) showed no statistically significant difference between groups in mean relative change from baseline in FEV ₁ % predicted MD 3.72 (95% CI -7.77 to 15.21).

Adverse events: most commonly occurring events (occurring in at least 10% of participants) Follow-up: up to 24 weeks	The most commonly occurring adverse events in both groups were cough and pulmonary exacerbation 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 (2 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ^{1,2}	
Time to first pulmonary exacerbation 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 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ^{1,2}	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.

Wark P et al., 2018 [24].

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

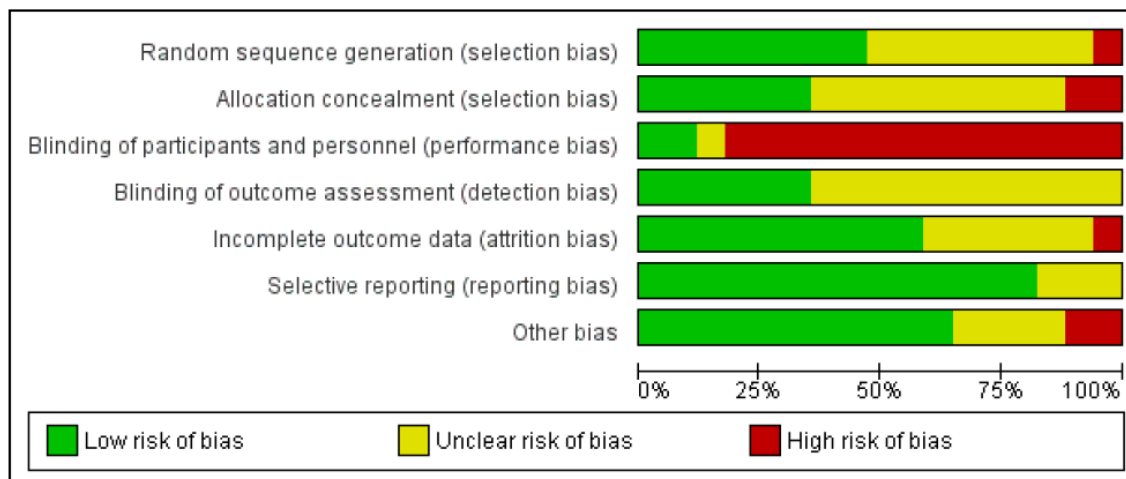
Charakteristika der Population:

- 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	
FEV ₁ (% predicted) change from baseline, short term Follow-up: 4 weeks	The mean change in FEV ₁ (% predicted) ranged from -1.42 to 2.8 in the isotonic saline groups	The mean change in FEV ₁ (%predicted) was 3.44 higher (0.67 higher to 6.21 higher) in the hypertonic saline group	NA	225 (3 trials) ¹	⊕○○○ very low ^{2,4,5,6}	
FEV ₁ (% predicted) change from baseline, long term Follow-up: 48 weeks	The mean change in FEV ₁ (%predicted) was 2.44 in the isotonic saline group.	The mean change in FEV ₁ (%predicted) was 2.31 higher (2.72 lower to 7.34 higher) in the hypertonic saline group	NA	134 (1 trial)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	The included trial also measured change in FEV ₁ (%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)

Pulmonary exacerbations 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. The second trial found no significant differences in the mean number of exacerbations per year. There was no difference reported in hospitalisation rates between the hypertonic saline group and the controls.	NA	415 (2 trials)	⊕⊕○○ low ^{2,8}
Adverse events 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 (6 trials) ⁹	⊕○○○ very low ^{2,4,5}

*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; **FEV₁**: 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
 - o 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
 - o 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)
 - o 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.
 - o 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 Settings: outpatients Intervention: hypertonic saline (daily) Comparison: rhDNase (daily) ¹						
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				
FEV ₁ (% predicted) change from baseline, long term Follow-up: 3 months	The mean change from baseline in FEV ₁ (% predicted) was 8% higher (2% higher to 14% higher) in the hypertonic saline group compared to the daily rhDNase group. ²		NA	47 (1 trial)	⊕○○○ very low ^{2,6,7}	Trial had a cross-over design. An additional cross-over trial of 18 participants found no difference between treatments in FEV ₁ after 10 weeks (no data presented).
Pulmonary exacerbations 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)	⊕○○○ very low ^{2,6,7}	Trial had a cross-over design. 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
Adverse events 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)	⊕○○○ very low ^{2,6,7}	Trial had a cross-over design, so data not entered into analysis
*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 ₁ : 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. 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						
Patient or population: adults and children with cystic fibrosis Settings: outpatients Intervention: hypertonic saline Comparison: 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 Follow up: up to 95 minutes	See comment.		NA	12 (1 trial)	⊕○○○ very low ^{1,2,4}	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 ₁ : 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 rhDNase may lead to better lung function at three months; qualifying this we highlight that while the study did demonstrate that the improvement in FEV₁ 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 [21].

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:
 - o Physiological measures of lung function
 - o Exacerbation of respiratory infection
- sekundäre Endpunkte:
 - o Nutrition
 - o Quality of life (QoL)
 - o Adverse effects
 - o Survival
 - o 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						
Patient population: children and adults with CF and <i>P aeruginosa</i> infection						
Settings: outpatients						
Intervention: colistimethate dry powder for inhalation (one 1.6625 MU capsule twice daily for 24 weeks)						
Comparison: TIS (3 cycles of 28-days of TIS (300 mg/5 mL) twice daily followed by a 28-day off period)						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	Colistimethate dry powder for inhalation (Colobreathe®)				
FEV₁ (% predicted): mean change from baseline Follow-up: 24 weeks	Adjusted mean difference between the groups (ITT population LOCF) for the change in FEV ₁ % predicted, MD -0.98% (95% CI-2.74% to 0.86%). There was no significant difference between the 2 groups for this outcome		NA	374 (1)	⊕⊕○○ low ^{1,2}	The data were not normally distributed and were analysed using log-transformation analysis. We have reported the results directly from the paper
Pulmonary exacerbations: number of pulmonary exacerbations 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)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
Quality of life: adjusted mean change in CFQ-R score at the end of treatment 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)	⊕⊕○○ low ^{1,3}	The trial was not powered to detect differences in overall quality of life Results reported directly from paper.
Survival: number of deaths 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)	⊕⊕○○ low ^{1,4}	
Antibiotic resistance: change in mean MIC ₅₀ and MIC ₉₀ at the end of the trial Follow-up: 24 weeks	The mean MIC ₅₀ (breakpoint of ≥ 8 mg/L) changed in the TIS group by 0.5 compared to 0.0 in the Colobreathe® group The mean MIC ₉₀ (breakpoint of ≥ 8 mg/L) changed in the both groups by 4.0		NA	374 (1)	⊕⊕○○ low ^{1,3}	
Adverse events: number of treatment related adverse events. 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)	⊕⊕○○ low ^{1,4}	Treatment-related adverse events were significantly lower in the TISgroup 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 ₁ : forced expiratory volume at 1 second; FVC: forced vital capacity; ITT: intention-to-treat; LOCF: last observation carried forward; MIC: minimum inhibitory concentration; <i>P aeruginosa</i> : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; 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 <i>P. aeruginosa</i> 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				
FEV₁ (% predicted): mean relative change from baseline averaged across 3 cycles Follow-up: 24 weeks	The MD between groups was -3.40 (95% CI -6.63 to -0.17), favouring AZLI		NA	268 (1)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
Pulmonary exacerbations: need for additional antibiotics. 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)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
Quality of life: mean change from baseline in CFQ-R respiratory symptom scale averaged across 3 cycles 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)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
Survival Follow-up: 24 weeks	See comments.			268 (1)	⊕⊕○○ low ^{1,2}	2 participants died during the trial, but neither were related to treatment and the treatment group was not specified
Antibiotic resistance: change from baseline in <i>P. aeruginosa</i> CFU/g of sputum at week 24 Follow-up: 24 weeks	The mean (SD) change in log ₁₀ CFU/g was -0.32 (1.87) in the TIS group. The mean change in log ₁₀ CFU/g in the AZLI group was 0.23 lower (0.76 lower to 0.3 log ₁₀ CFU/g higher).		NA	268 (1)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
Adverse events: number of treatment-related adverse events 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)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	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; FEV₁: forced expiratory volume at 1 second; FVC: forced vital capacity; MD: mean difference; P. aeruginosa: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; 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				
FEV₁ (% predicted): relative mean change from baseline Follow-up: six months	The mean (SD) change in %predicted FEV ₁ was -1.5 (14.8) in the TIS group.	The mean change in % predicted FEV ₁ in the LIS group was 0.30 higher (3.02 lower to 3.62 higher)	NA	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ high	
Pulmonary exacerbations: number of hospitalisations due to respiratory exacerbations 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)	⊕⊕⊕⊕ high	
Quality of life: change from baseline in CFQ-R	The trial reported that scores in the respiratory domain of the CFQ-R were similar in the 2 groups at baseline, increased in the LIS group and decreased in the TIS group at day 28 and were similar again by the end of the trial		NA	282 (1)	⊕⊕○○ low ^{1,2}	No data could be entered into analysis.
Survival Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
Antibiotic resistance: mean change in <i>P. aeruginosa</i> sputum density (log ₁₀ CFU/g) Follow-up: six months	The mean (SD) sputum density in the TIS group was -0.25 (1.76) log ₁₀ CFU/g.	The mean sputum density in the LIS group was 0.12 higher (0.31 log ₁₀ CFU/g lower to 0.55 log ₁₀ CFU/g higher).	NA	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ high	
Adverse events: number of treatment-related adverse events	Significantly fewer participants in the LIS group reported epistaxis, RR 0.2 (95% CI 0.04 to 1.00), general malaise, RR 0.1 (95% CI 0.01 to 0.83) and increased blood glucose, RR 0.28 (95% CI 0.08 to 0.94) Significantly more participants in the LIS group reported dysgeusia, RR 46.25 (95% CI 2.88 to 742) No other differences were noted.		NA	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ 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; **FEV₁:** 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 [22].

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).

MethodikPopulation:

- 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:
 - o Changes in nutritional status
- sekundäre Endpunkte:
 - o Bowel symptoms,
 - o Days in hospital,
 - o QoL,
 - o Number of times vitamin deficiency diagnosed,
 - o Adverse events,
 - o Fecal fat excretion (FFE),
 - o 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 [20].

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 ₁ (%)	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; PPFEV₁ = percent predicted forced expiratory volume in 1 second.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017 [18].

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 Metaanalysen 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 H2 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 [17].

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
A	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is substantial.	Offer or provide this service.
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.
C	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.
D	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.
I 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 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 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 ₁ , 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. *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.^{69–71} Unlike a study in older individuals with CF,⁷² a randomized controlled trial of 344 children <5 years failed to show a reduction in the primary endpoint of pulmonary exacerbation rate.⁷³ 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.⁷³

⁷⁴ 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.^{75–81} Dornase alfa has been shown to have positive effects on CT changes and LCI^{82–84} and improved health-related quality-of-life scores in children >6 years.⁸⁵ Safety and tolerability of dornase alfa has been demonstrated in children ages 3 months to 5 years.^{86, 87} 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.² (Recommendation 22–23)

Ibuprofen

High-dose ibuprofen is recommended for chronic use in individuals with CF older than 6 years with mild lung disease.² 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.² Azithromycin is safe, reduces lower airway inflammation and exacerbations, and improves lung function and weight gain in older children with mild CF lung disease.^{88, 89} There are conflicting data regarding the potential for higher nontuberculous mycobacterial infection rates in individuals with CF on chronic azithromycin.^{60,90–92} 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 fibrosis. 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 fibrosis 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 fibrosis 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 fibrosis. *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; AZ0004 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])

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.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Tezacaftor/Ivacaftor vom 16.05.2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 21.05.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3785/2019-05-16_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408.pdf.
4. **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.
5. **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.
6. **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.
7. **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.
8. **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.

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 [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.
10. **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.
11. **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.
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 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.
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 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.
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 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.
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 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.
16. **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.

17. **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.
18. **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>.
19. **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>.
20. **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.
21. **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>.
22. **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>.
23. **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>.
24. **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>.
25. **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>.