



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

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Lumacaftor/Ivacaftor

Vom 2. August 2018

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 Bundesanzeiger.....	22
B. Bewertungsverfahren	27
1. Bewertungsgrundlagen.....	27
2. Bewertungsentscheidung.....	27
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	27
2.2 Nutzenbewertung.....	27
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	27
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	27
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	27
2.2.4 Therapiekosten.....	27
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ...	28
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	29
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.....	36
5.1 Stellungnahme: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited.....	36
5.2 Stellungnahme: BIO Deutschland e. V.....	82

5.3	Stellungnahme: Prof. Dr. M. Griese, Dr. von Hauner Children´s Hospital, University Hospital Munich Germany.....	88
5.4	Stellungnahme: Prof. Dr. med. Marcus A. Mall, Direktor der Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie mit Intensivmedizin und Mukoviszidose-Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin.....	93
5.5	Stellungnahme: Dr. med. Stephan Illing.....	100
5.6	Stellungnahme: PD Dr. Anna-Maria Dittrich	105
5.7	Stellungnahme: Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP).....	120
5.8	Stellungnahme: Dr. Olaf Eickmeier (Vorstand AGAM).....	128
5.9	Stellungnahme: Universitätsmedizin Mainz.....	137
5.10	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	144
5.11	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	150
5.12	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)	155
D.	Anlagen.....	169
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	169
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	193

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

In seiner Sitzung am 2. Juni 2016 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Lumacaftor/ivacaftor im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Erweiterung der Zulassung von Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) am 08.01.2018:

Am 8. Januar 2018 hat Lumacaftor/ivacaftor die Zulassung für ein weiteres neues Anwendungsgebiet erhalten: „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“, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 31. Januar 2018 gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2

der Verfahrensordnung (VerfO) das abschließende Dossier zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor mit dem neuen Anwendungsgebiet beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2018 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten im Alter von 6 Jahren oder älter, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ist aufgrund der klinischen Symptomatik für das Anwendungsgebiet:

Bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (im Sinne der Heilmittel-Richtlinie)), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen.

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.

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

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

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

- zu 1. Zur symptomatischen Therapie der CF sind folgende Arzneimittel zugelassen Aztreonam (Cayston®), Ceftazidim, Colismethat, Dornase alfa (Pulmozyme®), Mannitol (Bronchitol®), Pankreatin, Tobramycin.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung der CF grundsätzlich ernährungsbezogene Maßnahmen und die Unterstützung der Atemfunktion in Frage.
- zu 3. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe "Kinder im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 11 Jahren" liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
Für die Patientengruppe "Patienten ab 12 Jahren" mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegt folgender Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
 - Lumacaftor/lvacaftor (Beschluss vom 02. Juni 2016: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen).
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten mit CF gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Für Patienten mit CF ab 6 Jahren stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur symptomatischen Therapie zur Verfügung. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Aztreonam, Ceftazidim, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pancreasinsuffizienz (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 (Bestmögliche symptomatische Therapie).

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Lumacaftor/lvacaftor bei Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die

F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind, wird vom pharmazeutischen die Studie VX14-809-109 (nachfolgend: Studie 109) vorgelegt.

Bei der Studie 109 handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde placebo-kontrollierte Phase-3-Studie, die für die Zulassungserweiterung von Lumacaftor/Ivacaftor ausschlaggebend war. Im Zeitraum von Juli 2015 bis September 2016 wurden in 54 Zentren in Nordamerika, Europa und Australien insgesamt 206 Kinder im Alter zwischen 6 und einschließlich 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte in einem 1:1 Verhältnis. Es wurden 103 Kinder mit der Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor und 101 Kinder mit Placebo, jeweils zusätzlich zur Basistherapie, behandelt.

Eingeschlossen wurden Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit einer bestätigten CF-Diagnose und der homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen. Darüber hinaus mussten die Kinder einen FEV₁ % (Anteil des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde am standardisierten Normalwert) von $\geq 70\%$ und einen LCl_{2,5} (Lung Clearance Index) von $\geq 7,5$ aufweisen. Die Kinder wurden bei der Randomisierung nach Körpergewicht (< 25 kg versus ≥ 25 kg) und FEV₁ % ($< 90\%$ versus $\geq 90\%$) stratifiziert.

Nach einer Screeningperiode von 4 Wochen folgte eine Behandlungsdauer von 24 Wochen mit einem Safety-Follow-Up von 4 Wochen. Die Dosierung von Lumacaftor/Ivacaftor für die 24-wöchige Behandlungsdauer erfolgte entsprechend der Fachinformation.

Aus den vorgelegten Daten im Dossier sowie aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten geht hervor, dass die Kinder zum Studieneinschluss und im Studienverlauf eine umfassende medikamentöse symptomatische Therapie erhielten, die u. a. Dornase alfa, Natriumchlorid, Pankreatin und Salbutamol sowie Antibiotika, Nahrungsergänzungsmittel bzw. Vitaminpräparate und Kortikosteroide beinhaltete. Insgesamt ist davon auszugehen, dass zumindest eine angemessene (stabile) Basistherapie mit Mukolytika und Pankreasenzymen erfolgte. Bei etwa 74 % der Kinder im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und bei etwa 82 % im Kontrollarm wurde ein systemisch wirksames Antibiotikum als antibiotische Therapieanpassung im Studienverlauf neu begonnen. Zu Studienbeginn bestand bei ca. 38,9 % der Kinder im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und bei etwa 54,4 % im Kontrollarm bereits eine Antibiotikabehandlung.

Die Mehrheit der Kinder (etwa 87 %) erhielt bereits zu Studienbeginn eine physiotherapeutische Behandlung. Der Anteil blieb im Studienverlauf weitestgehend konstant (ca. 85 %).

Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers waren die Kinder bereits vor Studieneinschluss ernährungstechnisch stabil eingestellt, was auch durch die Einschlusskriterien der Studie gewährleistet wurde.

Zusammenfassend weisen die im Dossier und die nachträglich im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereichten Daten zur Therapieintensivierung darauf hin, dass die Basistherapie der Studie 109 eine hinreichende Umsetzung der bestmöglichen symptomatischen Therapie, im Sinne der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie, darstellt. Die Studie wird somit für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Ergebnisse der Studie 109:

Mortalität

In der Studie traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen

Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. Es traten 24 pulmonale Exazerbationen pro 50 Patientenjahre im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und 18 Exazerbationen pro 49,8 Patientenjahre im Kontrollarm auf.

Es gab 8 Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen pro 50 Patientenjahre im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm bzw. 6 Hospitalisierungen pro 49,8 Patientenjahre im Kontrollarm zu verzeichnen.

Aus diesen Daten ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Aus der Studie ist ersichtlich, dass pulmonale Exazerbationen bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren nicht sehr häufig auftretende Ereignisse darstellen.

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

Der Endpunkt Symptomatik wurde mittels des krankheitsspezifischen CFQ-R erfasst und umfasste die einzelnen Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome, die mit der (Patientenversion) CFQ-R unmittelbar bei den Kindern erhoben wurden. Zudem wurde die Einschätzung der Eltern / Betreuer über die Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome und Gewichtsprobleme mit der Eltern / Betreuer-Version des CFQ-R erfragt.

Für die Patientenversion ergibt sich in der Domäne Atmungssystem kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Domäne gastrointestinale Symptome zeigt sich wiederum ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor. Der Effekt liegt jedoch mit dem Konfidenzintervall für Hedges' g mit 0,36 [95 % KI: 0,04; 0,68] nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2] und kann daher nicht als klinisch relevanter Effekt abgeleitet werden.

Die Ergebnisse der Patientenversion werden durch die Ergebnisse des CFQ-R in der Eltern / Betreuer-Version gestützt, in der sich ebenso kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen für die einzelnen Symptomdomänen ergibt.

Lung Clearance Index (LCI_{2,5})

Der Lung Clearance Index ist ein Maß für die Beurteilung der Ventilationsinhomogenität der Lunge und wird anhand des Gasauswaschtests gemessen. In der Studie wurde die absolute Veränderung des LCI_{2,5}² nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Studienbeginn gemessen. Zum Studienende beträgt diese Änderung im Mittel -1,00 im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm bzw. +0,08 im Kontrollarm. Für den Endpunkt LCI_{2,5} (absolute Veränderung) zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenz³ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie.

Der LCI_{2,5} wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCI_{2,5} ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI_{2,5} zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCI_{2,5} als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die

² Zielkonzentration des Markergases beträgt hier 2,5 %

³ Kleinste-Quadrate-Schätzung aus einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen

Nutzenbewertung herangezogen. Da jedoch Langzeitdaten für den $LCl_{2,5}$ fehlen, ist die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, eingeschränkt.

Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde als absolute und relative Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen.

Die absolute Veränderung des FEV₁ % betrug in der Studie 109 im Mittel +0,50 % im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und -1,91 % im Kontrollarm. Hierzu zeigt sich eine Mittelwertdifferenz³ von 2,42 [95%-KI: 0,42; 4,43]; p=0,018. Die relative Veränderung des FEV₁ % betrug im Mittel +1,46 % im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und -1,71 % im Kontrollarm. Daraus ergibt sich eine Mittelwertdifferenz³ von 3,16 [95%-KI: 0,64; 5,68]; p=0,014. Demnach zeigen sich in der Studie sowohl für die absolute als auch für die relative Veränderung des FEV₁ % positive Ergebnisse zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie.

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

Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score

Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Der BMI z-Score dient als standardisiertes Maß zur Adjustierung des BMI nach Alter und Geschlecht. Der Endpunkt Body Mass Index (BMI) wird als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Entwicklungsstörungen in pädiatrischen Patienten mit zystischer Fibrose erachtet. In der Studie 109 gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und dem Kontrollarm für die Endpunkte BMI und BMI z-Score.

Zwischenfazit Morbidität

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Morbidität zeigen sich bei den Endpunkten „Pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen“, „Symptomatik gemessen über Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)“ und Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Aufgrund der Besonderheit, dass die hier zu betrachtende junge Patientenpopulation kaum Symptome aufweist, und sich somit Veränderungen im Krankheitsverlauf nur sehr eingeschränkt erfassen lassen, wird der Parameter $LCl_{2,5}$ aufgrund seiner klinischen Bedeutung zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose im Rahmen der Behandlung dieser Patientengruppe zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Es zeigt sich für den Endpunkt $LCl_{2,5}$ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor. Aufgrund der Unsicherheit, die mit diesem Endpunkt verbunden ist, lässt sich der Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie nicht quantifizieren.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R

Die Lebensqualität wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstruments CFQ-R unter Verwendung zweier Versionen (Patientenversion und ergänzend in der Eltern / Betreuer-Version) erfasst. Bei dem CFQ-R handelt es sich um einen Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten (sog. „patient-

reported outcome, PRO“) bzw. deren Beurteilung durch Eltern oder Betreuer misst. Bei der Selbstbeurteilung in der Patientenversion zeigt sich in einzelnen für die über den Studienverlauf gemittelte Differenz keine statistisch signifikante Verbesserung unter Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Insgesamt kann für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R in der Patientenversion kein Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie abgeleitet werden.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE wurden seitens des IQWiG eigene Berechnungen auf Basis der Informationen im Studienbericht durchgeführt, um den Einfluss der Miterfassung der Exazerbationsereignisse auf das Ergebnis für den Endpunkt SUE zu überprüfen. Hieraus ergeben sich 5 bis 7 Kinder mit mindestens einem SUE im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm bzw. 6 bis 9 Kinder mit mindestens einem SUE im Kontrollarm. Für verschiedene auf diese Zahlen beruhende Szenarien unterscheidet sich der Anteil der Kinder mit mindestens einem SUE nicht statistisch signifikant voneinander.

Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt SUE kein Hinweis für einen höheren oder geringeren Schaden von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Demnach lässt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie ableiten.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegen aus der Studie 109 Ergebnisse zu Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Auf Basis der Daten im Dossier und der von pharmazeutischem Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingereichten Informationen kann davon ausgegangen werden, dass die Basistherapie der Studie 109 einer hinreichenden Umsetzung der bestmöglichen symptomatischen Therapie, im Sinne der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, entspricht.

Für die hier untersuchten Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zeigen sich hinsichtlich der Endpunkte pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, Symptomatik (gemessen über den CFQ-R Fragebogen), BMI und BMI z-Score, gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen über den CFQ-R Fragebogen) und Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Lumacaftor/Ivacaftor- und dem Kontrollarm.

Im Hinblick auf die Lungenfunktionsparameter $LCI_{2,5}$ und FEV_1 % zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der bestmöglichen symptomatischen Therapie.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren ist die Erkrankungsprogression und entsprechend die Organschädigung noch nicht so weit fortgeschritten. Es zeigt sich in der Praxis, dass die Lebensqualität bei diesen Kindern

weitgehend gut bis annähernd normal ist, und dass keine hohe Exazerbationsrate in dieser Patientenpopulation vorliegt. Da das Ziel einer Therapie bei dieser jungen Patientengruppe die Verlangsamung der Erkrankungsprogression ist, wird der Endpunkt $LC_{2,5}$ als diagnostischer und möglicher prognostischer Parameter zur klinischen Messung des Krankheitsverlaufes im Frühstadium der zystischen Fibrose angesehen.

Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung wird bei der Bewertung des Zusatznutzens bei der vorliegenden Patientenpopulation, bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, dem Therapieziel der Verlangsamung der Progression besondere Bedeutung zugemessen. Zudem ist zu berücksichtigen, dass bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen in der vorliegenden Indikation ein Vorteil für Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen gezeigt werden konnte. Aufgrund der weitgehend fehlenden Symptomatik bei den Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren erscheint es schwierig, diesen Vorteil zu zeigen. Aus Sicht des G-BA kann diesbezüglich der Lungenfunktionsparameter $LC_{2,5}$ für die Ableitung eines Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab 6 Jahren im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie herangezogen werden.

In Anbetracht der dargelegten Unsicherheiten und der Limitationen in der Beurteilung der unmittelbaren Bedeutung des festgestellten Effektes, lässt sich das Ausmaß des Vorteils für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten placebo-kontrollierten Phase-3-Studie 109. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird bis auf zwei Ausnahmen als niedrig eingestuft. Die Endpunkte zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die anhand der Patientenversion des CFQ-R Fragebogen ermittelt wurden, weisen ein hohes Verzerrungspotential auf. Grund dafür ist, dass in beiden Therapiearmen für etwa 25 % der Kinder Werte zu allen Erhebungszeitpunkten vor Woche 24, einschließlich zu Baseline, fehlen. Zudem ist die Dauer der Studie von 24 Wochen bei relativ symptomarmen Kindern unter optimierter CF-Therapie zu kurz, um einen Vorteil bei pulmonalen Exazerbationen zu zeigen. Auf Basis der genannten Unsicherheiten kommt der G-BA zu dem Schluss, dass als Aussagesicherheit maximal ein Anhaltspunkt ableitbar ist.

Fazit:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie bei Patienten von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, legte der pharmazeutische Unternehmer die Studie 109 vor.

Zusammengenommen stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, aufgrund der beschriebenen Unsicherheit beim Endpunkt $LC_{2,5}$ in Bezug auf die derzeitige wissenschaftliche Evidenz zur Validität, maximal einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren fest.

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (02. Juni 2016) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet „zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren und älter, die homozygot für die F508del-

Mutation im CFTR-Gen sind“, 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).

1. Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen⁴.
2. Der Anteil an Patienten mit bestätigter homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen liegt bei 46,89 %⁵ (3752 Patienten).
3. Der Anteil aller Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 15,5 %⁵. Der Annahme vom pharmazeutischen Unternehmer, dass dieser Anteil gleich dem Anteil der Patienten in der erwarteten Teilpopulation (Kinder zwischen 6 und 11 Jahren, die die homozygote F508del-Mutation aufweisen) sei, wird gefolgt (582 Patienten). Diese Annahme ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet.
4. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 86,07 % ergeben sich 505 Patienten in der Zielpopulation

Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 5720 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat (8042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Orkambi® (Wirkstoff: Lumacaftor/Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. Juli 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003954/WC500197611.pdf

Die Behandlung sollte von CF-Einrichtungen initiiert und regelmäßig überwacht werden, die besondere Erfahrung in der Diagnostik und Behandlung von diesen Patienten haben.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2018).

Lumacaftor/Ivacaftor 100 mg/125 mg in der vorliegenden Indikation bei Patienten ab 6 Jahren wird laut Fachinformation in einer Dosis von zwei Tabletten alle 12 Stunden gegeben.

Die therapeutischen Maßnahmen, die im Rahmen einer Bestmöglichen symptomatischen Therapie (BST) durchgeführt werden, sind patientenindividuell in Abhängigkeit von den auftretenden Symptomen und deren Ausmaß unterschiedlich, weshalb eine detaillierte Darstellung zum Behandlungsmodus und den Therapiekosten nicht möglich ist und als „patientenindividuell unterschiedlich“ angegeben wird.

Behandlungsdauer:

⁴ <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 11.07.2018]

⁵ Nährlich L, Burkhart M, Wiese B (Ed). Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2016. Bonn: Mukoviszidose Institut; 2017.

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Lumacaftor/ivacaftor	Alle 12 Stunden 2 Tabletten	kontinuierlich	365
BST	Patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BST	Patientenindividuell unterschiedlich		

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Lumacaftor/ivacaftor	100 mg/125 mg	112	1460
BST	Patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BST	Patientenindividuell unterschiedlich		

Kosten:

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Einzeldosen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Einzeldosen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Lumacaftor/ivacaftor	12.982,94 €	12.240,29 € [1,77 € ⁶ ; 740,88 € ⁷]
BST	Patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
BST	Patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018

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

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V

⁷ Rabatt nach § 130a SGB V

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.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 17. September 2012, eingegangen am 18. September 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. November 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 29. November 2012 statt.

Am 31. Januar 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Februar 2018 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 zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. April 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Juni 2018 statt.

Mit Schreiben vom 13. Juni 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 10. Juli 2018 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Juli 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. November 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	5. Juni 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	20. Juni 2018 4. Juli 2018 17. Juli 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. August 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 2. August 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. August 2018 (BAnz AT 24.08.2018 B5), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/lvacaftor gemäß dem Beschluss vom 2. Juni 2016 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Lumacaftor/ivacaftor

Beschluss vom: 2. August 2018
In Kraft getreten am: 2. August 2018
BAnz AT 03.09.2018 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Januar 2018):

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.

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2015):

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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 und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Bestmöglicher symptomatischer Therapie:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten: Zulassungsstudie VX14-809-109

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Lum/iva + BST			Kontrollgruppe Placebo + BST			Interven- tion vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)		N	Patienten mit Ereignis n (%)		
Mortalität							
Gesamtmortalität	103	0 (0)		101	0 (0)		–
	N	Ereignisse nE/ Patientenjahre		N	Ereignisse nE/ Patientenjahre)		RR [95 %-KI] p-Wert
Morbidity							
Pulmonale Exazerbationen	103	24 / 50,0		101	18 / 49,8		1,33 [0,70; 2,53] 0,386 ^a
Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen	103	8 / 50,0		101	6 / 49,8		1,33 [0,44; 3,99] 0,608 ^a
	N ^p	Werte Studien- beginn MW (SD)	Anderung Studien- ende MW (SD)	N ^p	Werte Studien- beginn MW (SD)	Anderung Studien- ende MW (SD)	MD ^c [95 %-KI] p-Wert
Morbidity							
Symptomatik (CFQ-R – Patientenversion, Domänen zur Symptomatik)							
Atmungssystem	76	78,68 (13,95)	5,04 (10,08)	78	77,14 (15,46)	3,42 (12,42)	2,50 [-0,14; 5,14] 0,063
gastrointestinale Symptome	76	71,00 (26,13)	9,18 (20,55)	77	68,40 (25,87)	5,30 (21,76)	5,32 [1,04; 9,60] 0,015 Hedges' g: 0,36 [0,04; 0,68]
ergänzend dargestellt: Symptomatik (CFQ-R – Eltern / Betreuer-Version, Domänen zur Symptomatik)							
Atmungssystem	102	82,07 (14,89)	1,18 (11,12)	99	82,19 (15,27)	-0,33 (13,50)	1,29 [-1,17; 3,75] 0,302
gastrointestinale Symptome	102	73,89 (19,54)	2,38 (14,04)	99	74,78 (15,14)	2,06 (12,72)	0,01 [-2,92; 2,95] 0,992
Gewichtsprobleme	102	60,84 (40,27)	7,41 (29,35)	99	60,33 (35,67)	4,38 (22,13)	3,53 [-2,02; 9,08] 0,211

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Lum/Iva + BST			Kontrollgruppe Placebo + BST			Interven- tion vs. Kontrolle		
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE)	MD ^d [95 %-KI] p-Wert		
Morbidität									
absolute Veränderung LCl _{2,5}	99	10,30 (2,36)	-1,00 (1,41)	99	10,26 (2,24)	0,08 (1,41)	-1,09 [-1,43; -0,75] <0,001		
absolute Veränderung FEV ₁ %	101	88,82 (13,75)	0,50 (8,08)	100	90,73 (10,80)	-1,91 (6,83)	2,42 [0,42; 4,43] 0,018		
relative Veränderung FEV ₁ %	101	88,82 (13,75)	1,46 (11,10)	100	90,73 (10,80)	-1,71 (7,82)	3,16 [0,64; 5,68] 0,014		
Endpunkt- kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Lum/Iva + BST				Kontrollgruppe Placebo + BST				Interven- tion vs. Kontrolle
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	N	Ände- rung Studien- ende MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	N	Ände- rung Studien- ende MW (SE)	RR [95 %-KI] p-Wert
Morbidität									
Veränderung des BMI	103	16,38 (1,66)	98	0,40 (0,73)	101	16,55 (1,96)	97	0,29 (0,64)	0,11 [-0,08; 0,31] 0,252
Veränderung des BMI z-Score	103	-0,14 (0,84)	98	0,08 (0,36)	101	-0,14 (0,88)	97	0,05 (0,35)	0,03 [-0,07; 0,13] 0,565
Endpunkt- kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Lum/Iva + BST			Kontrollgruppe Placebo + BST			Interven- tion vs. Kontrolle		
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Anderung Studienende MW (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Anderung Studienende MW (SD)	MD ^c [95 %-KI] p-Wert		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
CFQ-R – Patientenversion, Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität									
körperliches Wohlbefinden	76	83,72 (15,83)	1,67 (12,73)	78	81,70 (19,14)	2,15 (14,73)	0,33 [-3,46; 4,11] 0,865		
Gefühlslage	76	76,08 (12,42)	5,84 (9,31)	78	74,20 (14,28)	5,19 (9,74)	1,75 [-0,54; 4,04] 0,133		

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Lum/lva + BST			Kontrollgruppe Placebo + BST			Interven- tion vs. Kontrolle
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
CFQ-R – Patientenversion, Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität							
Körperbild	76	87,52 (20,63)	4,02 (11,17)	78	87,32 (17,15)	4,97 (12,12)	-0,81 [-3,59; 1,97] 0,565
Essstörungen	76	78,79 (21,19)	4,13 (16,04)	78	78,06 (22,22)	3,63 (14,18)	0,70 [-3,28; 4,69] 0,727
Therapiebelastung	76	74,89 (19,53)	4,32 (15,45)	78	75,36 (16,48)	0,98 (15,08)	3,08 [-1,17; 7,33] 0,154
soziale Einschränkungen	76	70,25 (14,04)	1,96 (10,97)	78	69,59 (15,96)	0,97 (10,71)	1,49 [-1,56; 4,53] 0,336
CFQ-R – Eltern / Betreuer-Version, Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität							
körperliches Wohlbefinden	102	89,90 (13,97)	-0,19 (10,65)	98	88,88 (12,53)	-1,15 (10,25)	1,36 [-1,20; 3,92] 0,296
Vitalität	102	74,21 (13,37)	0,86 (10,67)	98	74,27 (12,50)	-0,01 (10,60)	0,90 [-1,60; 3,39] 0,480
Gefühlslage	102	85,57 (13,82)	1,72 (9,23)	98	85,93 (11,94)	0,51 (9,55)	1,10 [-1,00; 3,19] 0,304
Schulaktivitäten	102	76,70 (24,23)	2,16 (14,21)	98	78,00 (22,56)	1,44 (16,58)	0,56 [-2,89; 4,02] 0,748
Körperbild	102	77,13 (24,04)	4,94 (15,41)	98	77,28 (22,91)	3,79 (16,35)	1,18 [-2,54; 4,90] 0,532
Essstörungen	102	71,84 (28,30)	2,17 (17,81)	98	73,67 (25,97)	0,85 (16,76)	0,93 [-3,28; 5,14] 0,663
Therapiebelastung	102	57,17 (21,47)	4,38 (13,68)	98	54,44 (20,32)	4,21 (13,27)	0,87 [-2,68; 4,43] 0,628
subjektive Gesundheits- einschätzung	102	80,47 (17,63)	-1,61 (11,29)	98	74,89 (16,68)	0,50 (13,63)	-0,18 [-3,32; 2,96] 0,910

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Lum/lva + BST		Kontrollgruppe Placebo + BST		Interven- tion vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	103	98 (95,1)	101	98 (97,0)	–
SUE ^e	103	k. A.	101	k. A.	–
Abbruch wegen UE	103	3 (2,9)	101	2 (2,0)	1,45 [0,25; 8,40] ^f 0,671

a: Rate Ratio, KI und p-Wert aus einem negativen Binomialmodell, adjustiert bezüglich Gewicht (< 25 kg vs. ≥ 25 kg) und FEV₁ % (< 90 vs. ≥ 90), log(Studienzeit) als Offset.
b: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
c: MMRM, adjustiert nach Körpergewicht (< 25 kg vs. ≥ 25 kg) und FEV₁ % (< 90 vs. ≥ 90) zum Screening-Zeitpunkt und Baseline CFQ-R Score.
d: Kleinste-Quadrate-Schätzung für die Mittelwertdifferenz aus einem MMRM; Behandlung, Studienzeitpunkt und Behandlung x Studienzeitpunkt als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Gewicht (< 25 kg vs. ≥ 25 kg) und FEV₁ % (< 90 vs. ≥ 90) zum Screening-Zeitpunkt und (für den Endpunkt LC₂₅ zusätzlich LC₂₅ zu Baseline).
e: Bei der Erfassung der SUE wurden Exazerbationsereignisse miterhoben. Berechnungen des IQWiG: SUE ohne Erfassung der Exazerbationsereignisse ergeben 5–7 Patienten mit mindestens einem SUE im Interventionsarm und 6–9 Patienten mit mindestens einem SUE im Vergleichsarm. Diese Berechnungen ergeben keine statistisch signifikanten Unterschiede.
f: RR, KI und p-Wert aus einem generalisierten linearen Modell, stratifiziert für Gewicht (< 25 kg vs. ≥ 25 kg) und FEV₁ % (< 90 vs. ≥ 90).
Abkürzungen:
BST: bestmögliche symptomatische Therapie; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV₁ %: forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Lum/lva: Lumacaftor/lvacaftor; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; nE: Anzahl von Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

ca. 500 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Orkambi® (Wirkstoff: Lumacaftor/lvacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. Juli 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003954/WC500197611.pdf

Die Behandlung sollte von CF-Einrichtungen initiiert und regelmäßig überwacht werden, die besondere Erfahrung in der Diagnostik und Behandlung von diesen Patienten haben.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Lumacaftor/Ivacaftor	159.560,92 €
BST	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
BST	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15.07.2018)

- II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. August 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 3. September 2018
BAnz AT 03.09.2018 B2
Seite 1 von 5

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Lumacaftor/Ivacaftor
(neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose)
bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind)**

Vom 2. August 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. August 2018 (BAnz AT 24.08.2018 B5), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor gemäß dem Beschluss vom 2. Juni 2016 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Lumacaftor/Ivacaftor

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 8. Januar 2018):

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.

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2015):

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Bestmöglicher symptomatischer Therapie:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten: Zulassungsstudie VX14-809-109

Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Lum/Iva + BST		Kontrollgruppe Placebo + BST		Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität	103	0 (0)	101	0 (0)	–
Morbidität					
Pulmonale Exazerbationen	103	24/50,0	101	18/49,8	1,33 [0,70; 2,53] 0,386 ^a
Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen	103	8/50,0	101	6/49,8	1,33 [0,44; 3,99] 0,608 ^a

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infotseite.



	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD ^c [95 %-KI] p-Wert		
Morbidität									
Symptomatik (CFQ-R – Patientenversion, Domänen zur Symptomatik)									
Atmungssystem	76	78,68 (13,95)	5,04 (10,08)	78	77,14 (15,46)	3,42 (12,42)	2,50 [-0,14; 5,14] 0,063		
gastrointestinale Symptome	76	71,00 (26,13)	9,18 (20,55)	77	68,40 (25,87)	5,30 (21,76)	5,32 [1,04; 9,60] 0,015 Hedges' g: 0,36 [0,04; 0,68]		
ergänzend dargestellt: Symptomatik (CFQ-R – Eltern/Betreuer-Version, Domänen zur Symptomatik)									
Atmungssystem	102	82,07 (14,89)	1,18 (11,12)	99	82,19 (15,27)	-0,33 (13,50)	1,29 [-1,17; 3,75] 0,302		
gastrointestinale Symptome	102	73,89 (19,54)	2,38 (14,04)	99	74,78 (15,14)	2,06 (12,72)	0,01 [-2,92; 2,95] 0,992		
Gewichtsprobleme	102	60,84 (40,27)	7,41 (29,35)	99	60,33 (35,67)	4,38 (22,13)	3,53 [-2,02; 9,08] 0,211		
Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Lum/lva + BST			Kontrollgruppe Placebo + BST			Intervention vs. Kontrolle		
	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE)	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE)	MD ^d [95 %-KI] p-Wert		
Morbidität									
absolute Veränderung LCI _{2,5}	99	10,30 (2,36)	-1,00 (1,41)	99	10,26 (2,24)	0,08 (1,41)	-1,09 [-1,43; -0,75] < 0,001		
absolute Veränderung FEV ₁ %	101	88,82 (13,75)	0,50 (8,08)	100	90,73 (10,80)	-1,91 (6,83)	2,42 [0,42; 4,43] 0,018		
relative Veränderung FEV ₁ %	101	88,82 (13,75)	1,46 (11,10)	100	90,73 (10,80)	-1,71 (7,82)	3,16 [0,64; 5,68] 0,014		
Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Lum/lva + BST			Kontrollgruppe Placebo + BST			Intervention vs. Kontrolle		
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SE)	RR [95 %-KI] p-Wert		
Veränderung des BMI	103	16,38 (1,66)	98	0,40 (0,73)	101	16,55 (1,96)	97	0,29 (0,64)	0,11 [-0,08; 0,31] 0,252



Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Lum/iva + BST				Kontrollgruppe Placebo + BST				Intervention vs. Kontrolle RR [95 %-KI] p-Wert
	N	Werte Stu- dien- beginn MW (SD)	N	Ände- rung Stu- dien- ende MW (SE)	N	Werte Stu- dien- beginn MW (SD)	N	Ände- rung Stu- dien- ende MW (SE)	
Veränderung des BMI z-Score	103	-0,14 (0,84)	98	0,08 (0,36)	101	-0,14 (0,88)	97	0,05 (0,35)	0,03 [-0,07; 0,13] 0,565

Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Lum/iva + BST			Kontrollgruppe Placebo + BST			Intervention vs. Kontrolle MD ^c [95 %-KI] p-Wert
	N ^b	Werte Stu- dien- beginn MW (SD)	Ände- rung Stu- dien- ende MW (SD)	N ^b	Werte Stu- dien- beginn MW (SD)	Ände- rung Stu- dien- ende MW (SD)	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

CFQ-R – Patientenversion, Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

körperliches Wohlbefinden	76	83,72 (15,83)	1,67 (12,73)	78	81,70 (19,14)	2,15 (14,73)	0,33 [-3,46; 4,11] 0,865
Gefühlslage	76	76,08 (12,42)	5,84 (9,31)	78	74,20 (14,28)	5,19 (9,74)	1,75 [-0,54; 4,04] 0,133

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

CFQ-R – Patientenversion, Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Körperbild	76	87,52 (20,63)	4,02 (11,17)	78	87,32 (17,15)	4,97 (12,12)	-0,81 [-3,59; 1,97] 0,565
Essstörungen	76	78,79 (21,19)	4,13 (16,04)	78	78,06 (22,22)	3,63 (14,18)	0,70 [-3,28; 4,69] 0,727
Therapiebelastung	76	74,89 (19,53)	4,32 (15,45)	78	75,36 (16,48)	0,98 (15,08)	3,08 [-1,17; 7,33] 0,154
soziale Einschränkungen	76	70,25 (14,04)	1,96 (10,97)	78	69,59 (15,96)	0,97 (10,71)	1,49 [-1,56; 4,53] 0,336

CFQ-R – Eltern/Betreuer-Version, Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

körperliches Wohlbefinden	102	89,90 (13,97)	-0,19 (10,65)	98	88,88 (12,53)	-1,15 (10,25)	1,36 [-1,20; 3,92] 0,296
Vitalität	102	74,21 (13,37)	0,86 (10,67)	98	74,27 (12,50)	-0,01 (10,60)	0,90 [-1,60; 3,39] 0,480
Gefühlslage	102	85,57 (13,82)	1,72 (9,23)	98	85,93 (11,94)	0,51 (9,55)	1,10 [-1,00; 3,19] 0,304
Schulaktivitäten	102	76,70 (24,23)	2,16 (14,21)	98	78,00 (22,56)	1,44 (16,58)	0,56 [-2,89; 4,02] 0,748



Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Lum/lva + BST			Kontrollgruppe Placebo + BST			Intervention vs. Kontrolle
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
Körperbild	102	77,13 (24,04)	4,94 (15,41)	98	77,28 (22,91)	3,79 (16,35)	MD ^e [95 %-KI] p-Wert 1,18 [-2,54; 4,90] 0,532
Essstörungen	102	71,84 (28,30)	2,17 (17,81)	98	73,67 (25,97)	0,85 (16,76)	0,93 [-3,28; 5,14] 0,663
Therapiebelastung	102	57,17 (21,47)	4,38 (13,68)	98	54,44 (20,32)	4,21 (13,27)	0,87 [-2,68; 4,43] 0,628
subjektive Gesundheitseinschätzung	102	80,47 (17,63)	-1,61 (11,29)	98	74,89 (16,68)	0,50 (13,63)	-0,18 [-3,32; 2,96] 0,910

Endpunktkategorie Endpunkt	Interventionsgruppe Lum/lva + BST		Kontrollgruppe Placebo + BST		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	103	98 (95,1)	101	98 (97,0)	-
SUE ^e	103	k. A.	101	k. A.	-
Abbruch wegen UE	103	3 (2,9)	101	2 (2,0)	1,45 [0,25; 8,40] ^f 0,671

a: Rate Ratio, KI und p-Wert aus einem negativen Binomialmodell, adjustiert bezüglich Gewicht (< 25 kg vs. ≥ 25 kg) und FEV₁ % (< 90 vs. ≥ 90), log(Studienzeit) als Offset.

b: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

c: MMRM, adjustiert nach Körpergewicht (< 25 kg vs. ≥ 25 kg) und FEV₁ % (< 90 vs. ≥ 90) zum Screening-Zeitpunkt und Baseline CFQ-R Score.

d: Kleinste-Quadrate-Schätzung für die Mittelwertdifferenz aus einem MMRM; Behandlung, Studienzeitpunkt und Behandlung x Studienzeitpunkt als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Gewicht (< 25 kg vs. ≥ 25 kg) und FEV₁ % (< 90 vs. ≥ 90) zum Screening-Zeitpunkt und (für den Endpunkt LCI_{2,5} zusätzlich LCI_{2,5} zu Baseline).

e: Bei der Erfassung der SUE wurden Exazerbationsereignisse miterhoben. Berechnungen des IQWiG: SUE ohne Erfassung der Exazerbationsereignisse ergeben 5 bis 7 Patienten mit mindestens einem SUE im Interventionsarm und 6 bis 9 Patienten mit mindestens einem SUE im Vergleichsarm. Diese Berechnungen ergeben keine statistisch signifikanten Unterschiede.

f: RR, KI und p-Wert aus einem generalisierten linearen Modell, stratifiziert für Gewicht (< 25 kg vs. ≥ 25 kg) und FEV₁ % (< 90 vs. ≥ 90).

Abkürzungen:

BST: bestmögliche symptomatische Therapie; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV₁ %: forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Lum/lva: Lumacaftor/lvacaftor; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; nE: Anzahl von Ereignissen; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RF: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 500 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Orkambi® (Wirkstoff: Lumacaftor/lvacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. Juli 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003954/WC500197611.pdf

Die Behandlung sollte von CF-Einrichtungen initiiert und regelmäßig überwacht werden, die besondere Erfahrung in der Diagnostik und Behandlung von diesen Patienten haben.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Lumacaftor/Ivacaftor	159 560,92 €
BST	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
BST	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2018)

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. August 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Februar 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Mai 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 10. Juli 2018 übermittelt.

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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Patienten ab 6 Jahren)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Patienten ab 6 Jahren)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2018
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-02-01-D-339)

- [Modul 1 \(548,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2280/2018-01-30_Modul1_Lumacaftor-Ivacaftor.pdf)
- [Modul 2 \(510,9 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2281/2018-01-30_Modul2_Lumacaftor-Ivacaftor.pdf)
- [Modul 3A \(1,4 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2282/2018-01-30_Modul3A_Lumacaftor-Ivacaftor.pdf)
- [Modul 4A \(3,8 MB, PDF\)](#)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(242,7 kB, PDF\)](#)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2285/2018-02-01_Informationen-zVT_Lumacaftor-Ivacaftor-D-339.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lumacaftor/Ivacaftor Orkambi®

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 (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten im Alter von 6 Jahren oder älter, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind / ist aufgrund der klinischen Symptomatik für das Anwendungsgebiet:

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

Stand der Information: November 2012

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 02.05.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(577,7 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2284/2018-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lumacaftor-Ivacaftor-D-339.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2018
- Mündliche Anhörung: 12.06.2018
Bitte melden Sie sich bis zum 04.06.2018 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.05.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

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

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Lumacaftor%2Fivacaftor%20-%202018-02-01-D-339>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lumacaftor/Ivacaftor - 2018-02-01-D-339*. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 12.06.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.06.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/207/>)

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

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12.06.2018 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 05.06.2018

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited	23.05.2018
BIO Deutschland e. V.	23.05.2018
Prof. Dr. M. Griese, Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München	13.05.2018
Prof. Dr. med. Marcus A. Mall, Direktor der Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie mit Intensivmedizin und Mukoviszidose-Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin	15.05.2018
Dr. med. Stephan Illing, Nachsorgeklinik Tannheim (Stiftung Deutsche Kinderkrebsnachsorge), Mukoviszidose.Rehabilitation	16.05.2018
Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose e.V – FGM (vertreten durch PD Dr. Anna-Maria Dittrich)	18.05.2018
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)	22.05.2018
Vorstand Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V. – AGAM (vertreten durch Dr. Olaf Eickmeier	22.05.2018
Universitätsmedizin Mainz	22.05.2018
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	23.05.2018
Va – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.05.2018
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)	23.05.2018

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited						
Zinggeler, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Warger, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schmeding, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Banik, Hr. Dr. Dr.	ja	Ja	ja	nein	nein	ja
BIO Deutschland e. V.						
Zöller, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kahnert, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. med. Marcus A. Mall, Direktor der Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie mit Intensivmedizin und Mukoviszidose-Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin						
Mall, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	nein
PD Dr. Anna-Maria Dittrich (Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose e.V)						
Dittrich, Fr. PD	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein

Dr.						
Dr. Olaf Eickmeier (Vorstand Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V. (AGAM))						
Mehl, Fr. Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein
Vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	nein	Nein	Nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)						
Pitzer, Fr. PD. Dr.	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Barker, Hr. PD 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: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Datum	23. Mai 2018
Stellungnahme zu	Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)
Stellungnahme von	Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Mukoviszidose-Behandlung, speziell bei Kindern ist sehr individuell. Wie auch im Rahmen der Studie wird die CF Therapie von Experten in spezialisierten CF-Zentren vorgenommen. Eine Individualisierung der Basistherapie und Anpassungen (z.B. Intensivierung der Antibiose) nach Ermessen des Arztes waren in der Studie möglich. Es kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass auch im Rahmen der Studie VX14-809-109 im Rahmen ärztlicher Therapiefreiheit und Expertenkenntnis jeder Patient zu jedem Zeitpunkt eine für ihn bestmögliche symptomatische Therapie (BST) erhielt.</p> <p>Das IQWiG sieht die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT, <i>eine bestmögliche symptomatische Therapie, insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie im Sinne der Heilmittel-Richtlinie</i>) nicht ausreichend sicher in der Studie abgebildet. Während anerkannt wird, dass „die Kinder zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine umfassende medikamentöse symptomatische Therapie erhielten und dass einige Anpassungen der medikamentösen Therapie, insbesondere der Antibiotikabehandlung, in der Studie stattgefunden haben“ wird bemängelt, dass „genauere Angaben zur Intensivierung der Therapie“ fehlen. Ferner wird angemerkt, dass Dosis- oder Frequenzerhöhungen mögliche Intensivierungen der Therapie abbilden könnten.</p> <p>Es sei darauf hingewiesen, dass im klinischen Alltag eine Dosiserhöhung (sei es durch Frequenz oder Dosisanpassung) im Rahmen der Intensivierung der Antibiose nur in Ausnahmefällen Einsatz findet (1, 2). Somit ist eine Änderung der Dosierung der Antibiose nicht direkt mit einer Intensivierung der Therapie vereinbar, und aus diesem Grund wurden im Rahmen der</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Aus den vorgelegten Daten im Dossier sowie aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten geht hervor, dass die Kinder zum Studieneinschluss und im Studienverlauf eine umfassende medikamentöse symptomatische Therapie erhielten, die u. a. Dornase alfa, Natriumchlorid, Pankreatin und Salbutamol sowie Antibiotika, Nahrungsergänzungsmittel bzw. Vitaminpräparate und Kortikosteroide beinhaltete. Insgesamt ist davon auszugehen, dass zumindest eine angemessene (stabile) Basistherapie mit Mukolytika und Pankreasenzymen erfolgte. Bei etwa 74 % der Kinder im Lumacaftor/lvacaftor-Arm und bei etwa 82 % im Kontrollarm wurde ein systemisch wirksames Antibiotikum als antibiotische Therapieanpassung im Studienverlauf neu begonnen. Zu Studienbeginn bestand bei ca. 38,9 % der Kinder im Lumacaftor/lvacaftor-Arm und bei etwa 54,4 % im Kontrollarm bereits eine Antibiotikabehandlung.</p> <p>Die Mehrheit der Kinder (etwa 87 %) erhielt bereits zu Studienbeginn eine physiotherapeutische Behandlung. Der Anteil</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studie auch 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. Eine zusätzliche Auswertung dieser individuellen Patientendaten (aus dem Kapitel 16 des klinischen Studienberichts) für diese Stellungnahme (siehe Tabelle 1) zeigt nun, dass bei 82,2 % (Placebo) bzw. 73,8 % (Lumacaftor/Ivacaftor) der Patienten mindestens ein systemisch wirksames (d.h. oral, inhalativ oder parenteral appliziertes) Antibiotikaregime während der 24 Wochen Behandlungsperiode neu begonnen wurde. 32,7% der Patienten in der Placebo-Gruppe und 24,3% in der Lumacaftor/Ivacaftor-Gruppe hatten sogar Bedarf für 4 oder mehr systemisch wirksame Antibiotika. Bei der Mehrheit der Patienten ohne bestehender Antibiose bei Baseline (82,6 % in der Placebo- und 74,6 % in der Lumacaftor/Ivacaftor-Gruppe) wurde mindestens eine antibiotische Therapie während der Behandlungsperiode in der Studie neu begonnen ((3), siehe Tabelle 1.2.). Die Analyse der Applikationsroute zeigt, dass bei 9,9% der Patienten in der Placebo-Gruppe und bei 15,6 % in der Lumacaftor/Ivacaftor-Gruppe i.v. Antibiosen während der 24 Wochen Behandlungsperiode neu begonnen wurden. Aus der Sicht von Vertex zeigen diese Daten das hohe Ausmaß der Individualisierung der Begleittherapie, insbesondere der Antibiose in der Population der 6 bis 11-jährigen Patienten. Die Daten zeigen ebenfalls, dass eine individualisierte Anpassung im Sinne einer bestmöglichen symptomatischen Behandlung im Rahmen der Studie möglich war und rege praktiziert wurde.</p>	<p>blieb im Studienverlauf weitestgehend konstant (ca. 85 %).</p> <p>Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers waren die Kinder bereits vor Studieneinschluss ernährungstechnisch stabil eingestellt, was auch durch die Einschlusskriterien der Studie gewährleistet wurde.</p> <p>Zusammenfassend weisen die im Dossier und die nachträglich im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereichten Daten zur Therapieintensivierung darauf hin, dass die Basistherapie der Studie 109 eine hinreichende Umsetzung der bestmöglichen symptomatischen Therapie, im Sinne der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie, darstellt. Die Studie wird somit für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<p>Tabelle 1: Antibiose bei Baseline der Studie VX14-809-109 und während der Studie neu begonnene Antibiose</p>			
	<p>Placebo</p> <p>N = 101</p> <p>n (%)</p>	<p>LUM 200 mg q12h / IVA 250 mg q12h</p> <p>N = 103</p> <p>n (%)</p>	
Antibiose¹ bei Baseline			
Patienten mit 0 fortgeführten Antibiotika	46 (45.5)	63 (61.2)	
Patienten mit 1 fortgeführten Antibiotikum	38 (37.6)	29 (28.2)	
Patienten mit ≥ 2 fortgeführten Antibiotika	17 (16.8)	11 (10.7)	
Patienten mit i.v. Antibiotikum	0	0	
Beginn einer Antibiose¹ zwischen Baseline und Woche 24			
Patienten mit 0 Antibiotika	18 (17.8)	27 (26.2)	
Patienten mit 1 Antibiotikum	22 (21.8)	26 (25.2)	
Patienten mit 2 Antibiotika	17 (16.8)	13 (12.6)	
Patienten mit 3 Antibiotika	11 (10.9)	12 (11.7)	
Patienten mit ≥ 4 Antibiotika	33 (32.7)	25 (24.3)	
Beginn einer i.v. Antibiose² zwischen Baseline und W 24			
Patienten mit 0 i.v. Antibiotika	91 (90.1)	87 (84.5)	
Patienten mit 1 i.v. Antibiotika	2 (2.0)	1 (1.0)	
Patienten mit ≥ 2 i.v. Antibiotika	8 (7.9)	15 (14.6)	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>¹ Antibiose ist definiert als alle Medikamente mit einem ATC Ebene 2-Terminus 'Antibiotika zur systematischen 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.</p> <p>² i.v. Antibiose ist definiert als Antibiose, die i.v. oder per i.v. Bolus verabreicht wurde.</p> <p>Quelle: (3)</p> <p>Das IQWiG kritisiert ferner, dass Physiotherapie im Sinne der Heilmittel-Richtlinie als Teil der ZVT nicht hinreichend in der Studie beschrieben ist. Die Heilmittel-Richtlinie beschreibt diese als: „<i>Krankengymnastik zur Behandlung von schweren Erkrankungen der Atmungsorgane bei Mukoviszidose oder bei Lungenerkrankungen, die der Mukoviszidose vergleichbare pulmonale Schädigungen aufweisen (KG-Mukoviszidose). KG-Mukoviszidose umfasst neben Techniken der Allgemeinen Krankengymnastik (KG bzw. KG-Atemtherapie) auch eine Bewegungs- und Verhaltensschulung, insbesondere zur Verbesserung der Atemfunktion und zur Sekretlösung. Die KG-Mukoviszidose wird ausschließlich als Einzeltherapie verordnet.</i>“ Als Mindest- bzw. Gesamtverordnungsmenge werden 10 bzw. 50 Einheiten angegeben, wobei diese mindestens 1 x wöchentlich stattfinden. Ziel dieser Einheiten ist das Erlernen eines Eigenübungsprogrammes (4).</p> <p>Vertex hat im Rahmen der Studie Daten zur nicht-pharmakologischen Begleittherapie erfasst – diese waren nicht Teil der Auswertungen im Studienbericht, sind in diesem jedoch referenziert (Seite 98 CSR, Listing 16.2.4.5.3). Eine gezielte Auswertung dieser Daten im Rahmen dieser Stellungnahme ergab, dass 89,0% der Patienten bereits bei Baseline eine physiotherapeutische Basistherapie erhalten haben; als solche wurden für die Zwecke der Auswertung folgende MedDRA preferred terms</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zusammengefasst: „Positive expiratorische Drucktherapie“, „positiver endexpiratorischer Druck“, „Therapie zur Clearance der Atemwege“ und „Physiotherapie Thorax“. Diese Therapie bestand bei 84,2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe und bei 90,3 % der Patienten in der Lumacaftor/Ivacaftor-Gruppe bereits bei Baseline; 85,7 % in der Placebo-Gruppe und 90,8 % in der Lumacaftor/Ivacaftor-Gruppe hatten bei Woche 24 eine laufende Physiotherapie. Somit blieb bei der Mehrheit der Patienten die Physiotherapie während der Studie stabil; bei 4 Patienten (4,0 %) in der Placebo-Gruppe und 2 Patienten (1,9 %) in der Lumacaftor/Ivacaftor-Gruppe kamen während der Studie physiotherapeutische Maßnahmen hinzu. Lediglich ein Patient aus der Placebo-Gruppe, bei Baseline ohne Physiotherapie, hat eine solche während der Studie benötigt. Diese Daten zeigen, dass ein Großteil der Studienpatienten eine stabile physiotherapeutische Behandlung während der Studie erhalten bzw. fortgeführt hat; zudem zeigen die Daten, dass auch bei der Physiotherapie individualisierte Anpassungen vorgenommen wurden, sofern diese notwendig wurden ((3), siehe Tabelle 2.1 und Tabelle 2.2). Da das Ziel physiotherapeutischer Maßnahmen laut Heilmittel-Richtlinie das Erlernen eines Eigenübungsprogrammes darstellt, wurde die feinere Quantifizierung der individualisierten Physiotherapie im Rahmen der Studie nicht als sinnvoll erachtet.</p> <p>Gleichermaßen stellt die Heilmittel Richtlinie klar, dass „<i>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</i></p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Zubereitung natürlicher Nahrungsmittel und zu krankheitsspezifischen Diäten sowie die Erstellung und Ergänzung eines Ernährungsplans. Ernährungstherapie richtet sich an die Patientin oder den Patienten oder die relevanten Bezugspersonen. Frequenz und Dauer der Ernährungstherapie erfolgen symptomorientiert und müssen individuell an den sich eventuell rasch ändernden Krankheitszustand und die Stoffwechselsituation der Patientin oder des Patienten angepasst werden (4).</i></p> <p>Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass in der hier untersuchten Patientenpopulation 6-11-jähriger Kinder, eine ernährungsmedizinische Beratung der Eltern bereits nach Diagnosestellung stattgefunden hat und dass die Eltern hauptsächlich für die Einhaltung des Ernährungsplanes zuständig sind. Zudem musste der Zustand der Patienten mindestens über 4 Wochen vor Screening stabil sein, um an der Studie teilzunehmen, so dass die Notwendigkeit für eine rasche ernährungsmedizinische Intervention, wie sie in der Richtlinie angegeben ist, per Einschlusskriterium zum Zeitpunkt des Therapiebeginns ausgeschlossen wurde. Aus diesen Gründen wurde auf eine systematische Datensammlung zur Ernährungstherapie im Rahmen der Studie verzichtet. Es kann davon ausgegangen werden, dass auch dieser Aspekt der ZVT durch die Fürsorgepflicht der Eltern und Ärzte individualisiert abgedeckt wurde und dass alle Patienten vor Studieneinschluss ernährungsmedizinisch stabil eingestellt waren. Aus der Analyse der Daten zu nicht-pharmakologischen Maßnahmen während der Studie geht hervor, dass nur bei einer Studienpatientin aus der Placebo Gruppe die Anlage einer perkutanen Gastrostomie zur Unterstützung der Ernährungssupplementation notwendig wurde. Weitere ernährungsmedizinische Maßnahmen wurden im Rahmen der Studie nicht berichtet.</p> <p>In der Folge dieser Argumente und zusätzlichen Auswertungen sieht Vertex</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die vom G-BA benannte ZVT im Rahmen der Studie als adäquat umgesetzt.	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 42f. und S. 49 unten, und S. 50f.	<p>Anmerkung: Patientenrelevanz des Lungenfunktions-Parameters LCl_{2,5} des Gasauswaschtests</p> <p>Das IQWiG kommt in den Abschnitten 2.7.2.4.3 und 2.7.2.9.4 zu dem Schluss, dass der Parameter LCl_{2,5} des Gasauswaschtests keine Patientenrelevanz besitzt, da er nicht die Kriterien für einen validierten Surrogatendpunkt besitzt und daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wird.</p> <p>Nachfolgend wird die Notwendigkeit, eines sensitiven Risiko-armen</p>	<p>Der LCl_{2,5} wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCl_{2,5} ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCl_{2,5} zur Erfassung von frühen Veränderungen der</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und bei Kindern reproduzierbar erhebbarer Parameter wie dem <i>Lung Clearance Index</i> LCl_{2,5} bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren zur Bewertung des Zusatznutzens der Indikationserweiterung von Lumacaftor/ivacaftor bei zystischer Fibrose (CF) erläutert. Außerdem wird auf die bereits belegten positiven Eigenschaften für Diagnose, Prognose und Therapie des LCl_{2,5} eingegangen.</p> <p>Für Patienten mit F508del homozygoter zystischer Fibrose (CF) ab 12 Jahren hat der G-BA bereits einen beträchtlichen, klinisch relevanten Zusatznutzen ausgesprochen (5). Beim vorliegenden Dossier handelt es sich um die Nutzenbewertung für die Indikationserweiterung von CF Patienten mit der gleichen schweren genetischen Mutation im Alter von 6 bis 11 Jahren.</p> <p>Der beträchtliche Zusatznutzen bei der Population der älteren Kinder, also Kindern, bei denen die Erkrankung bereits weiter vorangeschritten ist und größere Organstrukturdefekte verursacht hat, sollte in die Bewertung der Validität des Endpunktes LCl_{2,5} miteinbezogen werden, um statt einer rein methodischen Diskussion, eine Diskussion der klinischen Relevanz zu führen.</p> <p>Wie im Dossier mit relevanten Publikationen belegt, besteht bei Kindern mit zystischer Fibrose (CF) eine bekannte Schwierigkeit, möglichst risikoarme, wenig belastende, sensitive und zusätzlich auch noch reproduzierbare Messparameter zu identifizieren, die</p>	<p>zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCl_{2,5} als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Da jedoch Langzeitdaten für den LCl_{2,5} fehlen, ist die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, eingeschränkt.</p> <p>Aufgrund der Besonderheit, dass die hier zu betrachtende junge Patientenpopulation kaum Symptome aufweist, und sich somit Veränderungen im Krankheitsverlauf nur sehr eingeschränkt erfassen lassen, wird der Parameter LCl_{2,5} aufgrund seiner klinischen Bedeutung zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose im Rahmen der Behandlung dieser Patientengruppe zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Es zeigt sich für den Endpunkt LCl_{2,5} ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumacaftor/ivacaftor. Aufgrund der Unsicherheit, die mit diesem Endpunkt verbunden ist, lässt sich der Zusatznutzen von Lumacaftor/ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie nicht quantifizieren.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch die frühen Lungenstrukturdefekte verlässlich abbilden. Obwohl davon ausgegangen werden kann, dass die Atemwege bei Geburt noch nicht geschädigt sind, sterben doch letztendlich 90 % der Patienten mit CF an den respiratorischen Komplikationen der Erkrankung (6).</p> <p>Wegen der sukzessiv zunehmenden Manifestation der Lungenveränderungen und damit -funktionseinschränkungen ist man gerade im Kindesalter auf Parameter angewiesen, die prognostische Wertigkeit besitzen. Gerade durch geeignete Therapieansätze im frühen Alter soll eine weitere Verschlechterung der Lungenfunktion zumindest verzögert werden, um dadurch respiratorische Komplikationen zu verhindern und die Lebenserwartung zu erhöhen.</p> <p>Studien die belegen, dass frühe Lungenfunktions- und -strukturveränderungen im Kindesalter letztendlich für die weitere Progression der Erkrankung und die Mortalität verantwortlich sind, würden nicht nur den therapeutischen Fortschritt unakzeptabel hinauszögern, sondern wären aus ethischen Gründen auch nicht durchführbar. Dies soll zusammenfassend die Problemlage verdeutlichen, in der man sich beim Nachweis eines Zusatznutzens für pädiatrische CF-Therapeutika befindet.</p> <p>Lungenschädigungen sind neben der Lebererkrankung (7, 8)</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent. Nach dem ersten Lebensjahr sind diese CF-Manifestationen zunehmend vorhanden – abhängig wiederum vom Schweregrad der vorliegenden CF-Mutation (9).</p> <p>Insbesondere für Kinder mit CF hat sich in der vergangenen Dekade der Lung Clearance Index (LCI) immer stärker als relevanter und praktikabler Parameter für die frühe Diagnose und Verlaufsbeurteilung von strukturellen Lungenveränderungen etabliert. Dieser hat besondere Bedeutung nicht nur wegen der bekannten Schwierigkeiten, bei Kindern eine zuverlässige und reproduzierbare spirometrische Messung zu realisieren. Bei Kindern mit CF ist die Erkrankung zunächst vornehmlich auf die kleinen Atemwege beschränkt, so dass die Lungenfunktionseinbußen noch nicht mittels Spirometrie darstellbar werden.</p> <p>Die Einsekundenkapazität (FEV₁) ist erst bei größeren Lungenstruktureinbußen und zunehmender Obstruktion bei Patienten mit CF aussagekräftig (10). Trotzdem sind bereits in jungem Kindesalter strukturelle Beeinträchtigungen der Lunge in bildgebenden Verfahren (MRT, CT) deutlich erkennbar (11, 12). Funktionell erweist sich die Ventilationsinhomogenität (und damit die Lungenfunktion in einem früheren Stadium als spirometrisch ermittelbar) bereits als reduziert. Aufgrund der früheren</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Identifikation dieser Veränderungen der Atemwege und der Reduktion der Lungenfunktion im Kindesalter – gerade auch mit dem Ziel der Verzögerung bzw. Verhinderung späterer irreversibler struktureller Atemwegsveränderungen – kommt diesen „stillen Jahren“ der CF (13) besondere Bedeutung zu.</p> <p>Dabei manifestieren sich auch pulmonale Symptome der Erkrankung bevor Spirometrieparameter wie FEV₁ pathologische Veränderungen zeigen: es treten Husten, oft mit erhöhter Sputumproduktion, Rasseln und Pfeifen bei der Atmung auf. Ab dem 6. Lebensjahr ist Husten bereits bei über 90 % der Patienten persistierend. Strukturelle Lungenabnormalitäten sind schon in den ersten Lebensmonaten nachweisbar – wie Bronchienerweiterung, Bronchiektasen, Bronchialwandverdickungen und „Air trapping“ (Einschluss von Luft in den kleinen Alveolen durch starke Erhöhung des intrathorakalen Drucks) (14). Diese Veränderungen werden durch den bei Kindern mit CF ausgesprochen sensitiven LCI gut und reproduzierbar messbar. Durch die damit gegebene frühere Erkennung und daraus resultierende Interventionsmöglichkeit kann einer weiteren Reduktion der Lungenfunktion und Lungenstrukturdefekten frühzeitig entgegengewirkt werden (15).</p> <p>Der LCI als etablierter Parameter des Gasauswaschtests – den es als Methode bereits seit über 60 Jahren gibt (16) – ist inzwischen sehr gut erforscht, weitgehend standardisiert und von der</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gerätetechnik entwickelt, so dass er in der klinischen Routine einsetzbar ist (17). Es existiert seit 2013 ein Konsensus-Statement der European Respiratory Society und der American Thoracic Society zum Gasauswaschtest (18). Der LCI misst, wie oft das Lungenvolumen (während des „Auswaschvorgangs“) umgewälzt werden muss, um das Markergas, das bei dem Test inhaliert wird, auszuwaschen. Konkret wird die Zahl der Atemmanöver gemessen, die benötigt werden, um die Konzentration des Markergases auf 2,5 % (LCI_{2,5}, ein Vierzigstel) der Ausgangskonzentration zu senken (17). Anschaulich ausgedrückt, hält eine geschädigte Lunge, insbesondere durch verlegte oder kollabierte kleine Atemwege, beim Ausatmen mehr sauerstoffarme Atemluft zurück als eine gesunde. Der LCI hat inzwischen gezeigt, dass er eine hohe kurz- und längerfristige Reproduzierbarkeit bei gesunden und erkrankten Menschen besitzt; der Variationskoeffizient liegt meist unter oder um 5 % (19). Es existieren Referenzwerte für gesunde Kinder und Erwachsene (Nichtraucher) (19). Der Normbereich des LCI_{2,5} für gesunde Kinder zwischen 6 und 16 Jahren ist zwischen 5,3 und 7,3; darüber hinaus erhöhte Werte gelten als auf eine Pathologie hindeutend (20, 21). Bei Kindern mit CF im Vorschulalter ist der Wert bereits deutlich erhöht (im Durchschnitt auf 9,47); die LCI Werte der gleichen Kohorte lagen ca. 3 Jahre danach bereits bei durchschnittlich 10,26 (15).</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Außerdem ist für die Reproduzierbarkeit und Anwendbarkeit gerade bei Kindern von Vorteil, dass die Messung des LCI nicht von der aktiven Mitarbeit des Patienten abhängig ist (er wird bei Ruheatmung durchgeführt), wie es bei dem FEV₁ der Fall ist (17).</p> <p>Bezüglich der Sensitivität ist der LCI mit der Computertomografie vergleichbar (22) und empfindlicher als das FEV₁, daher insbesondere für Kinder im Vorschul- bzw. Schulalter besonders geeignet (20). Ein pathologisch erhöhter LCI ist diagnostisch und prognostisch relevant, da er mit hoher Zuverlässigkeit strukturelle Lungenschäden (wenn sie noch nicht über eine Lungenfunktionseinschränkung anhand des FEV₁ messbar sind) vorhersagen kann (23), sowie spätere Lungenfunktionsverschlechterungen und Exazerbationshäufigkeit anzeigen kann (15, 22-24). In einer multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich in der o.g. Studie bei Kindern und Jugendlichen nur der LCI z-Score als statistisch signifikante prädiktive Variable für die zukünftige Rate pulmonaler Exazerbationen im darauffolgenden Jahr, nicht aber der FEV₁ z-Score, der FEF₂₅₋₇₅ z-Score oder der CFQ-R Atmungssystem (23). Zusätzlich erwies sich auch das LCI-Quartil als statistisch signifikant mit der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation verknüpft – und das sogar in der Teilstichprobe der CF-Patienten mit normalem FEV₁ (23). Auch die Schwere der CF-Mutation hat Einfluss auf den LCI, sowohl was dessen Höhe als auch die</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Progressionsgeschwindigkeit angeht (25). Diese Erkenntnisse belegen, dass der LCI multidimensional Aspekte des Krankheitsbildes der CF gerade bei jungen Patienten abzubilden und diese zuverlässig und sensitiv zu messen vermag. Diese Ergebnisse stützen die Patientenrelevanz des LCI bei Patienten mit CF, insbesondere bei jüngeren Patienten.</p> <p>Als minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (<i>minimal clinical important difference</i>, MCID) wurden bisher als Schwellenwerte eine intraindividuelle Änderung von 5% und ein Absolutwert im LCI z-Score von 2 genannt und angewendet (23, 26). Eine evidenzbasierte Herleitung dieser Schwellenwerte anhand von Interventionsstudien fehlt bisher jedoch. In zwei randomisierten Interventionsstudien (Crossover Studien) konnten ebenfalls statistisch signifikante Therapieeffekte auf der Basis der LCI-Änderung bei einer Behandlungsdauer von 4 Wochen konstatiert werden (27, 28). Die Effektstärke lag dabei bei ca. 10% (Dornase alfa) bzw. ca. 13% (hypertone Kochsalzlösung) vom LCI-Ausgangswert versus Placebo - beides sind Basistherapeutika im Rahmen der CF Therapie. Damit konnte die Sensitivität des LCI, Interventionseffekte abzubilden, nachgewiesen werden.</p> <p>Die frühe Kenntnis des LCI ermöglicht eine frühere Interventionsmöglichkeit und damit eine bessere Lebensqualität für die Patienten einhergehend mit einer verbesserten Prognose über</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Lebenszeit der Patienten (15). Dies dadurch, dass einem Verlust an Lungenfunktion, der im Alter von 6 bis 15 Jahren mit jedem Jahr progredient ist (29), frühzeitig entgegengewirkt werden kann; dies insbesondere durch die Therapie mit einer kausalen Therapie wie Lumacaftor/Ivacaftor, welches nun bereits im Alter ab 6 Jahren für F508del homozygote Patienten zugelassen ist. Das Committee for Medicinal Products (CHMP) hat dieser erstmalig für Kinder von 6 bis 11 Jahren zur Verfügung stehenden kausalen, krankheitsmodifizierenden Therapie bestehend aus Lumacaftor und Ivacaftor einen signifikanten klinischen Nutzen bescheinigt (30).</p> <p>Die Veränderung des $LC_{12,5}$ ist somit patientenrelevant und war in der zugrundeliegenden direkt vergleichenden RCT (siehe Modul 4) statistisch signifikant zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo (jeweils zuzüglich bestmöglicher symptomlindernder Therapie, BST). Die Veränderung beträgt -1,09 bei einem p-Wert von $< 0,001$. Bei der Betrachtung der standardisierten Veränderung mittels Hedges' g ergibt sich bei ebenfalls statistisch signifikantem Ergebnis, dass die Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls für Hedges' g kleiner als -0,2 ist (Verbesserungen entsprechen hier negativen Veränderungen), woraus sich ergibt, dass nach diesem Zusatzkriterium die Veränderung auch als klinisch relevant einzuschätzen ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Berücksichtigung des LC _{2,5} in der vorliegenden Nutzenbewertung aufgrund seiner Patientenrelevanz, unter Beachtung der besonderen Bedingungen in dieser pädiatrischen Indikationserweiterung und unter der Voraussetzung des für Patienten im Indikationsgebiet ab 12 Jahren bereits vom G-BA festgestellten, beträchtlichen Zusatznutzens (5).	
S. 40 und S. 49 - sowie S. 9, S. 33, und S. 59	<p>Anmerkung: Würdigung der zusätzlichen Argumente der Übertragbarkeit des Zusatznutzens von der Nutzenbewertung bei Patienten ab 12 Jahren auf die Patientengruppe der 6-11 Jährigen in der Indikation mit dem zu bewertenden Arzneimittel Lumacaftor/Ivacaftor sowie Bewertung der dafür neben der RCT-Evidenz (für Patienten im Alter von 6-11) vorgelegten weiteren Untersuchungen (für Patienten im Alter von 6-11 und ab 12 Jahren).</p> <p>Das IQWiG führt aus (S. 49), dass seitens des pU ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet wurde und dass dieser mit der besonderen Bedeutung des frühen Behandlungsbeginns für die durch ihre CFTR-Mutation besonders schwer betroffenen Kinder von 6 – 11 Jahren und dem bereits festgestellten beträchtlichen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab dem 12. Lebensjahr begründet wurde.</p> <p>Zuzüglich der vom IQWiG aufgeführten Argumente beschreibt der</p>	Das Argument hat keine Konsequenzen für die vorliegende frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das neue Anwendungsgebiet von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, da für das hier zu betrachtende Anwendungsgebiet eine randomisierte kontrollierte Studie vorliegt, die nach § 5 Abs. 5 Kap. 5 VerfO zum Nachweis des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen wird.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pU im Dossier das Wirkprinzip von Lumacaftor/Ivacaftor, welches in beiden Altersgruppen (6-11 Jahren und ab 12 Jahren) das gleiche ist und legt zur Untermauerung der Argumente zur Übertragbarkeit weitere Untersuchungen (einarmige Verlängerungsstudie mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren sowie nicht-vergleichende Verlängerungs- und Therapieswitch-Studie bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren) sowie ein Extrapolationsmodell bezüglich der Auswirkungen des früheren Behandlungsbeginns dar.</p> <p>Als einzige Begründung für die Nichtbewertung und fehlende Diskussion dieser weiteren Untersuchungen gibt das IQWiG die Verfügbarkeit von RCT-Evidenz für die Patientenpopulation der 6 – 11 – Jährigen an (S. 40).</p> <p>Aus Sicht von Vertex sollte die zusätzlich eingebrachte Evidenz diskutiert und gewürdigt werden.</p> <p>Der G-BA hat in der Vergangenheit schon mehrfach auf die Möglichkeit der Übertragbarkeit von Evidenz und Extrapolation des Zusatznutzens im Rahmen von pädiatrischen Indikationserweiterungen zurückgegriffen, wenn es sich um ein vergleichbares Erkrankungsbild und einen vergleichbaren Wirkmechanismus gehandelt hat (31-33). In zwei von diesen drei Fällen hat der G-BA auch eine Übertragbarkeit der Evidenz als gegeben angesehen (31, 33) und jeweils einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Diese Bewertungen</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beruhen u.a. auf der AM-Nutzen V § 5, Absatz 5a, die der G-BA in den tragenden Gründen zu den genannten Arzneimittelrichtlinien im Sinne der Intention des Gesetzgebers ausweist, die Übertragung von Evidenz in diesem Kontext ausdrücklich zu prüfen.</p> <p>Da das IQWiG diesen Aspekt und diese explizite Möglichkeit der Übertragung der Evidenz und Extrapolation bei seiner Nutzenbewertung nicht in Betracht gezogen hat, fasst Vertex die Argumentation noch einmal zusammen, da sie für die Gesamtbewertung wichtig ist. Die Argumentation stützt sich darauf, dass es sich bei der identischen Mutation (homozygote F508del-Mutation des CFTR-Gens) um die identische, schwere Grunderkrankung handelt, die mit zunehmendem Alter progredient verläuft, d.h. fortschreitende Manifestationen an den identischen Organsystemen. Außerdem wurde in den Studien zur Dosisfindung für die hier zu bewertende pädiatrische Indikationserweiterung eine Dosierung ermittelt, die zu vergleichbaren Expositionen beider Wirkstoffe Lumacaftor und Ivacaftor bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren und Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren führt. Dies wurde insbesondere auch dann gezeigt, wenn beide in Kombination appliziert werden, wie es dem bestimmungsgemäßen Gebrauch von Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) entspricht.</p> <p>Bei Kindern (wie im hier diskutierten Anwendungsgebiet ab dem 6. Lebensjahr) sind Pankreasdysfunktion (34) und damit verbunden schlechter Ernährungsstatus (35-37) wesentliche klinische</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Manifestationen der CF. Erste CF-Symptome treten häufig unmittelbar nach der Geburt auf: insbesondere Mekoniumileus (bei bis zu 20% der Neugeborenen, vor allem bei schweren CF-Mutationen der Klassen I bis III) (38). Pankreatische Entzündungen und Pankreasinsuffizienz treten frühzeitig auf (bis zu 90% der Neugeborenen entwickeln eine Pankreasinsuffizienz im ersten Lebensjahr (39)) und die Marker für Pankreasfunktion, wie fäkale Elastase-1 und intestinaler pH sind reduziert (40, 41) sowie die Marker für Pankreas-Stress (42, 43) erhöht. Aber auch eingeschränkte Lungenfunktion (7, 8) und Lebererkrankung (44) sind bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent und nach dem ersten Lebensjahr sind diese CF-Manifestationen bereits überwiegend vorhanden – abhängig wiederum vom Schweregrad der vorliegenden CF-Mutation (9).</p> <p>Dabei zeigen sich die pulmonalen Symptome nicht zuerst an Lungenfunktionsparametern wie dem FEV₁, sondern es tritt Husten, oft mit erhöhter Sputumproduktion, Rasseln und Pfeifen bei der Atmung auf. Ab dem 6. Lebensjahr ist Husten bereits bei über 90% der Patienten persistent. Strukturelle Lungenabnormalitäten sind schon in den ersten Lebensmonaten nachweisbar – wie Bronchienerweiterung, Bronchiektasen, Bronchialwandverdickungen und „Air trapping“ (Einschluss von Luft in den kleinen Alveolen durch starke Erhöhung des intrathorakalen Drucks) (14). Diese Veränderungen werden durch den bei Kindern mit CF ausgesprochen sensitiven Lung Clearance Index (LCI) gut</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und reproduzierbar messbar. Dies ist vor allem früher möglich als mittels des Lungenfunktionsparameters FEV₁, da die Lungenfunktion im Alter bis zu 10 Jahren oft noch gar nicht oder nur minimal beeinträchtigt ist, obwohl bereits die genannten Veränderungen der Lunge vorliegen. Durch die damit gegebene frühere Erkennung und daraus resultierend Interventionsmöglichkeit, kann einer Reduktion der Lungenfunktion frühzeitig vorgebeugt, diese im Verlauf dadurch reduziert und damit die Lebensqualität verbessert und Lebenserwartung sogar deutlich erhöht werden.</p> <p>Der mit einem frühen Ernährungsmanagement einhergehende Zugewinn an Körpergewicht ist dabei gleichzeitig mit einer Verbesserung des Körperbaus (Größe, Gewicht), der Lungenfunktion, der CF-Symptomatik und des Überlebens verbunden (45, 46). Wenige Monate Verzug in der CF-Diagnose und -Behandlung führen zu Jahren mit signifikant reduzierter Körpergröße im Vergleich zu früherer Intervention (35, 47). Da der <i>Body Mass Index</i> (BMI) per se auch mit der Lungenfunktion (FEV₁) korreliert ist (48), profitieren Kinder, die einen besseren Gewichts zugewinn aufweisen auch von daher bezüglich ihrer Lungenfunktion. So kann der frühe und progressive Abfall der Lungenfunktion (49, 50) durch einen besseren Ernährungsstatus zumindest teilweise beeinflusst bzw. etwas hinausgezögert werden. Begleitend sind hierzu jedoch auch bereits bei Kleinkindern konsequente weitere Therapien wie z.B. Inhalationen geboten. Aus</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diesem Überblick ergibt sich unmittelbar die multifaktorielle Bedeutung möglichst frühzeitiger Intervention bei CF für einen verbesserten Gesundheitszustand und langfristig verbesserte Prognose. Daher kommt der hier beschriebenen Indikationserweiterung des einzig verfügbaren, kausal wirksamen Medikaments Lumacaftor/Ivacaftor für Kinder bereits ab dem 6. Lebensjahr besondere Bedeutung für eine bessere lebenslange Prognose, verbesserte Lebensqualität und vermiedene Komplikationen für die betroffenen Patienten bei.</p> <p>Zu den bereits belegten positiven Behandlungseffekten von Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab 12 Jahren mit hF508del, kommen mit der Indikationserweiterung bereits für Kinder zwischen 6 und 11 Jahren zusätzliche positive Effekte hinzu, die deren Lebensqualität, Krankheitsverlauf und Lebenserwartung langfristig erhöhen können. Der Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren, die hF508del sind, wurde durch den G-BA als beträchtlich bewertet (51).</p> <p>Die bereits in Modul 3 (Modul 3, Abschnitt 3.2.2, Abbildung 4) veranschaulichten Modellrechnungen zeigt, dass ein um beispielsweise 10 Jahre früherer Therapiebeginn mit Lumacaftor/Ivacaftor (mit 8 statt mit 18 Jahren) bei Annahme eines über die Zeit konstanten positiven Therapieeffekts von Lumacaftor/Ivacaftor zu einem erheblichen Gewinn an Lebenserwartung führt. Für dieses Modell wurde beispielsweise ein</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsbeginn im Alter von 8 Jahren (bei noch nicht reduzierter Lungenfunktion gemessen mittels FEV₁ - hier 100,4% aus (52)) einem Behandlungsbeginn mit 18 Jahren (und dem dann bereits sehr ausgeprägten FEV₁-Abfall im Vergleich zu Gesunden – hier 75,5% aus (52)) gegenübergestellt. Eine kritische Grenze für das Überleben kann bei einem FEV₁ von beispielsweise 30% angesetzt werden – ein Schwellenwert, ab dem die Lebensqualität der Patienten jedenfalls sehr schwer beeinträchtigt ist und aus dem auch häufig lebensbedrohliche Komplikationen resultieren können. Nimmt man den Behandlungseffekt unter Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit hF508del (ab 12 Jahren) (Abfall pro Jahr 1,33% ermittelt aus der PROGRESS-Studie (53)) als über die Lebenszeit konstant an, so ergibt sich eine extrapolierte mittlere Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen die kritischen Grenze der Lungenfunktion um 8,7 Jahre. Dieser Zugewinn an „Lebenszeit“ wird allein durch eine 10 Jahre früher begonnene Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor erreicht.</p> <p>Neun unabhängige Faktoren sind bekannt, welche das Überleben bei CF-Patienten beeinflussen (54). Mittels eines populationsbasierten Überlebensmodells (55), welches klinische (Langzeit-) Daten zu Orkambi einerseits und Daten aus dem US amerikanischen Patientenregister andererseits berücksichtigt, konnte gezeigt werden, dass gegenüber dem standard of care eine im Alter von 6 Jahren initiierte Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor zu einem vorhergesagten Überlebensvorteil von 17,7 Jahren führt; die</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Initiierung der Lumacaftor/Ivacaftor Therapie im Alter von 12 Jahren führte zu einem vorhergesagten Überlebensvorteil von 12,6 Jahren.</p> <p>In dem Zusammenhang ist auch die verbindliche Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland per 01.09.2016 hervorzuheben (51, 56, 57). Die Früherkennung durch das Neugeborenen-Screening hat gerade im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit Lumacaftor/Ivacaftor zusätzliche positive Implikationen für die CF-Patienten im Sinne einer früh beginnenden Behandlung und damit Verbesserung der Prognose und Lebensqualität über lange Zeiträume. In mehreren vergleichenden Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern) hat sich wiederholt bestätigt, dass Patienten mit früherem Behandlungsbeginn nach „Frühd Diagnose“ durch ein Neugeborenen-Screening lebenslang eine bessere Lebensqualität, mildere Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und sogar einen Überlebensvorteil haben (58-62). Insbesondere für die schwer erkrankten CF-Patienten mit einer hF508del Mutation ist daher die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in ganz Deutschland (im Vergleich zu bisher nur regionalen Screenings) ein deutlicher Fortschritt.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse zum patientenrelevanten Zusatznutzen aus der hier relevanten Zulassungsstudie VX14-809-109 ergibt sich, wie vorstehend dargestellt, ein Hinweis auf einen</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geringen Zusatznutzen. Dieser Nachweis ist jedoch u.a. dadurch limitiert, dass bisher für diese jungen Patienten noch keine Langzeitdaten aus RCT zur Verfügung stehen und diese Patienten aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung in der Regel noch keine ausgeprägte spirometrisch messbare Lungenfunktionseinschränkung aufweisen. Insofern sind jedoch die gezeigten positiven Effekte von Lumacaftor/lvacaftor besonders zu würdigen. Es ist zu berücksichtigen, dass der weitere Krankheitsverlauf der Patienten die gegenwärtig zwischen 6 und 11 Jahren alt sind (vorliegende Indikationserweiterung) bei Therapie mit Lumacaftor/lvacaftor durch die Nutzenbewertung für Lumacaftor/lvacaftor bei hF508del Patienten ab 12 Jahren bereits bekannt ist und vom G-BA als beträchtlich bewertet wurde (5).</p> <p>Die Patienten der beiden Zulassungsstudien (TRAFFIC und TRANSPORT), die der Nutzenbewertung zu Lumacaftor/lvacaftor bei Patienten ab 12 Jahren, die hF508del sind (5) zugrunde lagen (63), wurden in einer offenen Verlängerungsstudie für bis zu 96 Wochen mit Lumacaftor/lvacaftor + BSC nach dem bestimmungsgemäßen Gebrauch weiterbehandelt und beobachtet. Diese Studie (VX12-809-105, PROGRESS, NCT01931839) ist inzwischen publiziert (53). Insgesamt haben 92,9% der Patienten der beiden Zulassungsstudien, die sich auf der zugelassenen Lumacaftor/lvacaftor-Dosierung befanden, die Verlängerungsstudie PROGRESS begonnen; es liegt folglich diesbezüglich kein Verzerrungspotential vor. Insgesamt beendeten 82% dieser</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten 72 Wochen Behandlungsdauer in der Verlängerungsstudie (damit in Summe 96 Wochen Gesamtbehandlungsdauer) und 42% 96 Wochen der Behandlungsdauer in der Verlängerungsphase (damit in Summe 120 Wochen Behandlung mit Lumacaftor/lvacaftor) (53). Auf diese Studie wird hier eingegangen, um anhand der Ergebnisse zu demonstrieren, wie sich die Patienten, deren RCT Daten die Grundlage für den attestierten „Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen“ darstellten, bei einer Weiterbehandlung über bis zu 1,5 Jahre (72 Wochen) bezüglich patientenrelevanter Endpunkte entwickelt haben. Bezüglich des FEV₁% wird auch nach insgesamt 96 bzw. 120 Wochen Behandlungsdauer noch ein positiver Effekt (versus Baseline) beobachtet der jedoch zu diesen Zeitpunkten nicht mehr statistisch signifikant ist. Trotz der fehlenden statistischen Signifikanz ist dieses Ergebnis relevant, da damit gezeigt wurde, dass über die Dauer von 2 Jahren ein Abfall der Lungenfunktion durch den initialen positiven Effekt in den Zulassungsstudien vollkommen verhindert werden konnte. Der BMI ist in der Verlängerungsphase angestiegen um 0,69 (95%-Konfidenzintervall 0,56 bis 0,81, p<0,0001) zur Gesamt-Woche 96 bzw. 0,96 (95%-Konfidenzintervall 0,81 bis 1,11, p<0,0001) zur Gesamt-Woche 120, jeweils statistisch signifikante Anstiege. Ebenso verhält es sich auch mit der Atemwegs-Domäne des Lebensqualitäts-Scores CFQ-R, die sich insgesamt um 5,7 Punkte (95%-Konfidenzintervall 3,8 bis 7,5, p<0,0001) zur Gesamt-Woche</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>96 bzw. 3,5 Punkte (95%-Konfidenzintervall 1,3 bis 5,8, p0=0,0018) zur Gesamt-Woche 120 statistisch signifikant verbessert hat. Die Rate der Exazerbationen pro Jahr bleibt weiter auf dem sehr niedrigen Niveau, das auch in den TRAFFIC und TRANSPORT-Studien beobachtet worden war. Dies betrifft zum einen die Rate des Auftretens jedweder pulmonaler Exazerbation, sowie zum anderen die Rate schwerwiegender Exazerbationen (d.h. die zu einer Krankenhauseinweisung geführt haben, und auch von denjenigen Exazerbationen, die eine i.v. Antibiose erforderlich machten). Vergleicht man die in PROGRESS beobachteten Exazerbationsraten für diese Entitäten, ergibt sich eine deutliche Reduzierung der Exazerbationshäufigkeiten: Es traten unter Lumacaftor/Ivacaftor Therapie jeweils ca. die Hälfte der jeweiligen Exazerbationstypen pro Jahr auf, wie sie in der Placebo + BSC-Gruppe der Zulassungsstudien beobachtet worden waren. (53)</p> <p>Insgesamt zeigt sich anhand der Ergebnisse der PROGRESS-Studie für Patienten ab 12 Jahren, die hF508del sind, dass die Anerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens für Lumacaftor/Ivacaftor (auf der damaligen Basis von zwei RCTs mit 24 Wochen Behandlungsdauer) auch bei einer Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bis zu 120 Wochen (24 Wochen RCT + Weiterbehandlung 96 Wochen) gerechtfertigt ist. Auch wenn aus der PROGRESS-Studie kein Vergleich mit Placebo + BSC ableitbar ist, wird durch die nahezu vollständige Weiterbeobachtung der Patienten aus den Zulassungsstudien deutlich, dass sich die</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hauptsächlich positiven patientenrelevanten Effekte langfristig fortsetzen und stabil bleiben.</p> <p>Zusammen mit den Daten aus dem Überlebensmodell (55), das auf deutliche Überlebensvorteile durch eine frühzeitige (ab 6 Jahren) Initiierung der Lumacaftor/Ivacaftor Therapie hinweist, zeigen diese Daten eine krankheitsmodifizierende Wirkung der kausalen Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor.</p> <p>Insgesamt liegt mit dieser nicht vergleichenden Verlängerungsstudie eine gute weitere Evidenz vor, dass die Extrapolation der initial in der frühen Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor im Indikationsgebiet attestierten patientenrelevanten Effekte, die zur Anerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens geführt hatten (5), mit hoher Wahrscheinlichkeit möglich ist.</p> <p>Um festzustellen, inwieweit sich die Evidenzbasis hinsichtlich RCT, die der Nutzenbewertung des G-BA für Lumacaftor/Ivacaftor ab 12 Jahren (64) zu Grunde lag, eventuell seither verändert hat, wurde im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche außer nach RCT mit Lumacaftor/Ivacaftor für 6 bis 11-Jährige auch nach RCT mit Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo (jeweils zuzüglich BSC) für Patienten ab 12 Jahren gesucht. Dafür wurden lediglich modifizierte Ein-/Ausschlusskriterien im Vergleich zur Informationsbeschaffung für Patienten zwischen 6 und 11 Jahren (hier zu bewertendes Anwendungsgebiet) angewendet (65). Im Volltext gesichtet wurden</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>insgesamt 11 Publikationen (66-75), die jedoch als irrelevant ausgeschlossen wurden. Das resultierende Flussdiagramm zum Rechercheergebnis (76) weist damit aus, dass weiterhin nur eine relevante Publikation (77) zu den beiden, auch der Nutzenbewertung des G-BA zu Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (64), zugrundeliegenden RCT (VX12-809-103 TRAFFIC und VX12-809-104 TRANSPORT) identifiziert wurde. Damit ist belegt, dass sich die Evidenzbasis bezüglich des Übertragbarkeitsarguments hinsichtlich des Zusatznutzens in der hier vorliegenden Nutzenbewertung von Kindern zwischen 6 bis 11 Jahren auf die bereits bewertete Indikation für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren nicht verändert hat.</p> <p>Aufgrund der hier nochmals dargelegten besonderen Patientenrelevanz eines früheren Behandlungsbeginns für die von einer besonders schweren CFTR-Mutation betroffenen Kinder zwischen 6 und 11 Jahren im vorliegenden Indikationsgebiet und bei Extrapolation des bereits festgestellten beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im identischen Patientenkollektiv ab dem 12. Lebensjahr, ist Vertex der Auffassung, dass es sich in der Zusammenschau um einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen handelt, dessen Ausmaß in Richtung eines beträchtlichen Zusatznutzens weist.</p> <p>Die Evidenzlage hat - vor dem Hintergrund des generell schweren</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Krankheitsverlaufs in der Indikation und unter Anerkennung der positiven Behandlungseffekte von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren - das Committee for Medicinal Products (CHMP) dazu bewogen, dieser erstmalig für Kinder von 6 bis 11 Jahren zur Verfügung stehenden kausalen, krankheitsmodifizierenden Therapie bestehend aus Lumacaftor und Ivacaftor einen signifikanten klinischen Nutzen zu bescheinigen. Dieser beruht sowohl auf einer verbesserten Wirksamkeit als auch einem wesentlichen Beitrag zur Patientenversorgung im Vergleich zu den sonstigen verfügbaren Therapien, die nur einen symptomatischen Nutzen erreichen können. (30)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Einbeziehung der dargelegten Argumente zur Übertragbarkeit der Evidenz und Extrapolation des Zusatznutzens zuzüglich zur verfügbaren RCT und erneute Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor bei Kindern mit CF von 6 bis 11 Jahren, die hF508del sind; dies unter besonderer Berücksichtigung des § 5, Absatz 5a der Arzneimittel-Nutzenverordnung im Sinne der Intention des Gesetzgebers, die Übertragbarkeit von Evidenz in diesem pädiatrischen Kontext ausdrücklich zu prüfen, insbesondere, da die Kriterien vergleichbare Erkrankung und vergleichbarer Wirkmechanismus erfüllt sind, sowie in pharmakokinetischen Studien eine vergleichbare Exposition gegenüber beiden Wirkstoffen nachgewiesen wurde.</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 54 („zu Schritt 1“) und „zu Schritt 3“) sowie S.58 und S. 59	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG hält die Angabe der Zahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation für unterschätzt. Diese Aussage befindet sich jedoch nicht mit den verfügbaren Angaben aus dem deutschen und dem europäischen Mukoviszidose-Patientenregister in Übereinstimmung.</p> <p>In der Herleitung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation ist Vertex für die vorliegende Indikationserweiterung von den aktuell publizierten Angaben des deutschen Mukoviszidose-Registers (<u>78</u>) ausgegangen. Darin sind 5.720 Patienten berichtet, die im Berichtsjahr 2016 wenigstens einmalig dokumentiert wurden und für die auch eine Einwilligungserklärung vorliegt. Das IQWiG legt jedoch ((Diskussion zu Schritt 1), S. 54 der Nutzenbewertung) unter Verweis auf die Homepage des Mukoviszidose e.V. (obwohl dort ohne Quelle und Jahr pauschal angegeben) eine Zahl von 8.000 Patienten zu Grunde.</p> <p>Im Berichtsband des Mukoviszidose-Registers 2012 (erschieden 2013 (<u>79</u>)) wurde letztmalig eine Zahl von 8.042 Patienten angegeben, die jemals für das Register gemeldet wurden und – nach damaligem Datenstand – als noch lebend angegeben wurden. Seither hat beim deutschen Mukoviszidose-Register eine generelle Überarbeitung der Registersoftware und des Datenschutzkonzeptes vorgenommen und die Datenbestände überprüft und aktualisiert</p>	<p>Bei der Bestimmung der Patientenzahlen berücksichtigt der G-BA die Angaben im vorangegangenen Beschluss zu Lumacaftor/Ivacaftor vom 02. Juni 2016.</p> <p>Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen. Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im vorliegenden Dossier ab, der von 5720 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat (8042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(80). Es entstand auch eine Pause von ca. 3 Jahren, bis nach dem Berichtsjahr 2012 der erste neue Berichtsband nach dieser Datenbank-Revision erschien (2016 erschienen zeitgleich die Registerberichte für die Berichtsjahre 2013, 2014 und 2015 (52, 80, 81)).</p> <p>Da im letzten vor dieser Revision publizierten Registerbericht (Berichtsjahr 2012, erschienen 2013) von einer sehr hohen Zahl an Mehrfachmeldungen von Patienten-Rekords (Doppel- bis Sechsfachmeldungen) berichtet wurde (82), war bereits von daher von einer zu erwartenden Reduktion der tatsächlichen Patientenzahl für die überarbeitete Datenbank auszugehen. Dies auch deshalb, da andererseits die Zahl der Patienten, die mindestens einmal im jeweiligen Berichtsjahr in einem der Mukoviszidose-Zentren vorstellig geworden waren sehr plausibel über die Jahre 2012 bis 2016 mit einem zu erwartendem leichten Anstieg konsistent berichtet wurden. Daher war es ebenfalls bereits vorab plausibel, dass dieser Wert der Patienten, die auch tatsächlich wenigstens einmal pro Jahr eine Konsultation in einem der Mukoviszidose-Zentren hatten, der bereinigten tatsächlichen Zahl an CF-Patienten in Deutschland entspricht. Diese Angaben sind nachfolgend in Tabelle 2 im Überblick für die Berichtsjahre 2012 bis 2016 dargestellt:</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>Tabelle 2</p> <table border="1" data-bbox="277 628 1155 818"> <thead> <tr> <th>Jahr</th> <th>2012</th> <th>2013</th> <th>2014</th> <th>2015</th> <th>2016</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit Dokumentation</td> <td>5.111</td> <td>5.101</td> <td>5.187</td> <td>5.331</td> <td>5.720</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quellen: (52, 78, 80-82)</p> <p>Darüber hinaus werden diese Angaben ab dem Berichtsjahr 2013 und deren Interpretation durch Vertex (wie im Modul 3 dargestellt) sehr gut durch die <i>Annual Data Reports</i> des <i>European Cystic Fibrosis Society Patient Registry</i> für die Jahre 2012 bis 2015 gestützt. Darin gibt es jeweils Angaben für Deutschland, die vom deutschen Mukoviszidose-Register an das Europäische Register übermittelt wurden. Pro Jahr gibt es dabei die Angabe der Zahl der Patienten, die – wie im deutschen Registerbericht ebenfalls berichteten – wenigstens einmal pro Jahr in einem Mukoviszidose-Zentrum „gesehen“ wurden (als <i>patients seen</i> bezeichnet). Außerdem wird die Zahl der Patienten berichtet, die generell im jeweiligen Register registriert sind, d.h. die als lebend und nicht lost to follow-up bekannt sind, jedoch nicht notwendig auch einmal im jeweiligen Jahr gesehen worden waren (<i>patients registered, not lost to follow-up</i> – in nachfolgender Tabelle kurz als „<i>patients registered</i>“</p>			Jahr	2012	2013	2014	2015	2016	Patienten mit Dokumentation	5.111	5.101	5.187	5.331	5.720
Jahr	2012	2013	2014	2015	2016									
Patienten mit Dokumentation	5.111	5.101	5.187	5.331	5.720									

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>bezeichnet). Darüber hinaus wird ebenfalls pro Land berichtet, wie hoch die Erfassungsrate aller Patienten mit CF im jeweiligen Landesregister eingeschätzt wird („<i>estimated coverage</i>“). Diese Angaben werden im Folgenden in Tabelle 3 ebenfalls für die Berichtsjahre 2012 bis 2015 dargestellt. Dies ermöglicht u.a. einen direkten Vergleich mit den Angaben aus dem deutschen Registerberichten.</p> <p>Tabelle 3:</p> <table border="1" data-bbox="277 863 1113 1171"> <thead> <tr> <th>Jahr</th> <th>2012¹</th> <th>2013¹</th> <th>2014</th> <th>2015</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>patients seen</i></td> <td>5.003</td> <td>5.003</td> <td>keine Angabe</td> <td>5.363</td> </tr> <tr> <td><i>patients registered</i></td> <td>5.003</td> <td>5.003</td> <td>keine Angabe</td> <td>5.363</td> </tr> <tr> <td><i>estimated coverage</i></td> <td>>95%</td> <td>>95%</td> <td>keine Angabe</td> <td>>90%</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ Daten aus dem Jahr 2010 Quellen: (83-86)</p> <p>Da die Angaben für die Jahre 2012 und 2013 von Berichtsdaten des Jahres 2010 gespeist wurden (siehe Fußnote zur Tabelle 3) sei hier auch noch die entsprechende Angabe für 2010 aus dem</p>	Jahr	2012 ¹	2013 ¹	2014	2015	<i>patients seen</i>	5.003	5.003	keine Angabe	5.363	<i>patients registered</i>	5.003	5.003	keine Angabe	5.363	<i>estimated coverage</i>	>95%	>95%	keine Angabe	>90%	
Jahr	2012 ¹	2013 ¹	2014	2015																		
<i>patients seen</i>	5.003	5.003	keine Angabe	5.363																		
<i>patients registered</i>	5.003	5.003	keine Angabe	5.363																		
<i>estimated coverage</i>	>95%	>95%	keine Angabe	>90%																		

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>deutschen Registerbericht für 2010 zitiert: darin werden 4.965 „patients seen“ berichtet (79).</p> <p>Hierbei ist es wichtig zu erkennen, dass in Deutschland die Zahl der generell registrierten Patienten, die nicht verstorben oder anderweitig <i>lost to follow-up</i> waren, stets identisch ist zur Angabe der Patienten, die mindestens einmal im Jahr „gesehen“ wurden. Da alle diese in vorstehender Tabelle 3 berichteten Angaben aus Deutschland aus der Berichtszeit nach der Datenbankrevision stammen, darf davon ausgegangen werden, dass diese einen realistischen Stand abbilden, der auch in den deutschen Registerberichten nach der Datenbankrevision enthalten ist. Die Abweichungen sind sehr gering und könnten durch ein geringfügig anderes Reporting-Datum erklärt werden (5.003 statt 4.965 bzw. 5.363 statt 5.331).</p> <p>Es ist auf dieser Basis also davon auszugehen, dass es keine zu berücksichtigende Diskrepanz zwischen den aus den deutschen Registerberichten hervorgehenden Patientenzahlen, die mindestens einmal im Jahr im Zentrum gesehen wurden und den tatsächlich registrierten Patienten gibt. Damit kann die eine „Schätzung“ von 8.000 CF-Patienten für Deutschland als deutlich zu hoch und veraltet ausgeschlossen werden.</p> <p>Zusätzlich ist anzumerken, dass die Angabe der Patientenzahl im Bereich der GKV dazu dient, die versorgungsrelevanten Patientenzahlen anzugeben. Patienten, die über Jahre hinweg in</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>keinem Mukoviszidose-Zentrum behandelt werden (obwohl sie im Register registriert sind) und deren Daten vom Register nicht gepflegt werden, können nach Auffassung von Vertex für eine versorgungsrelevante Betrachtung ohnehin vernachlässigt werden.</p> <p>Lediglich die nicht vollständige Registrierung aller CF-Patienten im deutschen Mukoviszidose-Register wäre noch für eine „Unterschätzung“ der GKV-Gesamtzahl an Patienten im Indikationsgebiet anzuführen. Es ist jedoch von einer mindestens 90-prozentigen Abdeckung auszugehen, wie berichtet wurde (siehe Tabelle 3). Somit wäre also eine maximale Steigerung der Patientenzahl um 10% als Obergrenze annehmbar, d.h. die GKV-Patientenzahl würde sich von 361 Patienten auf maximal 397 Patienten erhöhen. Dieser Wert könnte also als Obergrenze für die Angabe der GKV-Patientenzahl herangezogen werden.</p> <p>Das IQWiG bemängelt darüber hinaus, dass die getroffene Annahme, einer ähnlichen Altersverteilung der Patienten im Bereich von 6 bis 11 Jahren unter den Patienten, die hF508del sind, und der aller Patienten im Register, mit Unsicherheit verbunden ist (Ausführungen zu Schritt 3, S. 54 der Nutzenbewertung). Das ist sicher richtig; da keine genaueren Angaben verfügbar sind, wurde dies aus diesem Grund als erforderliche Annahme eingeführt. Das IQWiG begründet seine Kritik mit einem Vergleich zu den Daten aus dem Nutzendossier zu Lumacaftor/lvacaftor bei Patienten ab</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>12 Jahren (87). Jedoch würde der in der vorliegenden Patientenzahlermittlung verwendete Wert des Anteils der 6 bis 11 Jährigen unter den hF508del-Patienten nach der Argumentation des IQWiG niedriger ausfallen, als im Modul 3 des Nutzendossiers von Vertex angegeben. Insofern handelt es sich also nach der Argumentation des IQWiG allenfalls um eine Überschätzung der Angabe der resultierenden Patientenzahl im Bereich der GKV, die durch die Annahme zur Altersverteilung von Vertex eingeführt von wurde.</p> <p>In der Gesamtschau lag im Modul 3 des Dossiers allenfalls eine einerseits geringfügige Unterschätzung der Angabe der GKV-Patientenzahl vor, da die nicht 100-prozentige Abdeckungsrate des deutschen Mukoviszidose Registers nicht einbezogen worden war. Diese Unterschätzung ist mit maximal 10% der bisherigen Angabe zu beziffern. Daneben ist die Angabe der GKV-Patientenzahl nach der Kritik des IQWiG als überschätzt anzusehen, da der Anteil der Patienten im Altersbereich der Indikationserweiterung als zu hoch angesetzt worden sei. Es zeigt sich, dass diese Überschätzung der Patientenzahl nach den Angaben des IQWiG bei ca. 28% läge (28,4% / 22,2% = 128%). Angewendet auf die Zahl aller Patienten im Register, die hF508del sind, ergibt sich also eine Überschätzung der Patientenzahl mittels der bisherigen Angabe um absolut mehr als 80 Patienten im Bereich der GKV, was die maximal mögliche Unterschätzung (knapp 40 Patienten, siehe Abschnitte weiter oben) sehr deutlich übersteigt.</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Abwägung dieser beiden möglichen Fehlerquellen sollte bei der bisherigen Angabe von 361 Patienten im Bereich der GKV geblieben werden, da selbst diese Angabe (wie schon im Dossier ausgeführt und vom IQWiG nun auch bestätigt) noch immer eine Überschätzung der tatsächlichen Patientenzahl für die GKV darstellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Beibehaltung der bisherigen Angabe von 361 Patienten im Bereich der GKV, da diese auch unter Berücksichtigung der IQWiG-Kritik weiterhin lediglich eine Überschätzung der tatsächlichen Patientenzahl bedeutet, die aus Sicht von Vertex minimal ist.</p>	
S. 46	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG bewertet die Operationalisierungen des Endpunktes „Mittels i.v. Antibiotika behandlungspflichtige pulmonale Exazerbationen“ (Anzahl der Patienten mit diesen Ereignissen; Zeit bis zum Auftreten des jeweils ersten Ereignisses) nicht und begründet dies damit, dass diese bereits durch die pulmonalen Exazerbationen, die zur Krankenhauseinweisung führten, abgebildet seien.</p> <p>Generell kann nicht davon ausgegangen werden, dass jede mit i.v. Antibiotikum behandlungspflichtige pulmonale Exazerbation auch</p>	<p>Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. Es traten 24 pulmonale Exazerbationen pro 50 Patientenjahre im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und 18 Exazerbationen pro 49,8 Patientenjahre im Kontrollarm auf.</p> <p>Es gab 8 Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen pro 50 Patientenjahre im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm bzw. 6 Hospitalisierungen pro 49,8 Patientenjahre im Kontrollarm zu verzeichnen.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu einer Krankenhauseinweisung führt – auch das Umgekehrte ist nicht generell der Fall. So zeigt sich auch bei dem im vorliegenden Nutzendossier in Modul 4A dargestellten Ereignishäufigkeiten auch ein numerischer Unterschied (wenn auch bei insgesamt seltenem Auftreten nur geringfügig).</p> <p>Generell können intravenöse Antibiotika-Applikationen auch ambulant oder stationär-ambulant erfolgen und beanspruchen auch nicht per se eine Dauer, die den Begriff „Krankenhauseinweisung“ rechtfertigen würde. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Krankenhauseinweisungen wegen pulmonaler Exazerbation bei Patienten mit CF recht häufig u.a. mit i.v. Antibiotika behandelt werden (müssen) und daher eine gewisse Überschneidung zwischen diesen Ereignis-Kategorien tatsächlich zu erwarten ist. Bei dem Altersbereich der hier erfolgten Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren ist sicherlich gerade bei den jüngeren Kindern diese weitgehende Überschneidung der Ereigniskategorien aus verantwortungsbewusstem ärztlichem Handeln plausibel.</p> <p>Wichtig ist jedoch anzumerken, dass sich die generell im Indikationsgebiet CF die Bewertung auf beide Kategorien getrennt und unabhängig voneinander beziehen sollte, um alle relevanten Aspekte des Krankheitsverlaufs und der daraus resultierenden Versorgung abbilden zu können. Es kann beispielsweise auch durchaus sein, dass eine pulmonale Exazerbation bei einem</p>	<p>Aus diesen Daten ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Aus der Studie ist ersichtlich, dass pulmonale Exazerbationen bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren nicht sehr häufig auftretende Ereignisse darstellen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Morbidität zeigen sich bei den Endpunkten „Pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen“, „Symptomatik gemessen über Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)“ und Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten zunächst mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtig ist, jedoch nicht zur Krankenhauseinweisung führt – später diese oder eine weitere pulmonale Exazerbation im Studienverlauf jedoch die Krankenhauseinweisung erforderlich macht. Dieser rein chronologische und auch der Reihenfolge-Effekt können dabei durchaus zwischen den Behandlungsgruppen unterschiedlich ausgeprägt sein, weshalb auch die jeweils getrennten Operationalisierungen (Häufigkeit der Patienten mit mindestens einer jeweiligen pulmonalen Exazerbation und Zeit bis zum Auftreten der ersten pulmonalen Exazerbation einer bestimmten Kategorie) unterschiedliche Informationen beinhalten und daher als separate Entitäten patienten- und bewertungsrelevant sind. Dies gilt damit umso mehr bei der Bewertung des Zusatznutzens, der sich bezüglich der Art der pulmonalen Exazerbation u.a. auch in den differentiellen Effekten beider Operationalisierungen unterscheiden könnte (beispielsweise treten unter dem zu bewertenden Arzneimittel bestimmte Exazerbationen seltener, andere dafür ggfs. früher auf, als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie).</p> <p>Es ist ferner nicht in jedem Falle als gegeben anzunehmen, dass selbst bei numerischer Übereinstimmung der Ereignishäufigkeiten der Exazerbations-Kategorien, jeweils die gleichen Patienten davon betroffen waren. Solche Unterschiede könnten u.a. Einfluss auf Subgruppeneffekte haben und daher die Interpretation selbst in einem solchen Falle der vermeintlich kompletten Übereinstimmung beeinflussen.</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch in früheren Nutzenbewertungen der CF mit Ivacaftor oder mit Lumacaftor/Ivacaftor traten regelhaft Unterschiede zwischen den Häufigkeiten und dem zeitlichen Verlauf des Auftretens zwischen mit i.v. Antibiotika Behandlungspflichtigen und zu Krankenhauseinweisungen führenden pulmonalen Exazerbationen. Deshalb ist es wichtig, diese für diese Nutzenbewertung wegen weitgehender (aber nicht vollständiger) intraindividuelle Gleichheit der Ereignisse vorgenommene Nicht-Betrachtung des Endpunktes „pulmonale Exazerbationen die mit i.v. Antibiotika Behandlungspflichtig sind“ nicht generell im Indikationsgebiet CF durchzuführen, sondern beide Kategorien getrennt zu bewerten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung ist wegen der konkreten Konstellation keine Einbeziehung des Endpunktes „Exazerbationen, die mit i.v. Antibiotika Behandlungspflichtig sind“ zusätzlich zu „Exazerbationen die zur Hospitalisierung führen“ hinaus notwendig, also dahingehend keine Änderung. Jedoch kann diese Einschätzung nicht generell gelten und sollte daher bei zukünftigen Bewertungen auch per se getrennt gehalten werden und auch insbesondere nicht von der konkreten Konstellation der Ereignishäufigkeiten abhängig gemacht werden.</p>	

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

Literaturverzeichnis

1. Müller, FM, Bend, J, Rietschel, E. S3 - Leitlinie "Lungenerkrankung bei Mukoviszidose", Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. 2013.
2. Schwarz, C, Duesberg, U, Bend, J, et al. S3-Leitlinie: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose, Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*. 2017.
3. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Ad hoc tables Study VX14-809-109: Summaries of patients with antibiotic medications and physiotherapies. 2018.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses. Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL). 2017.
5. 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 – Lumacaftor/ivacaftor. 2016.
6. Davies, JC, Cunningham, S, Alton, EW, et al. Lung clearance index in CF: a sensitive marker of lung disease severity. *Thorax*. 2008;63(2):96-7.
7. Ramsey, BW, Davies, J, McElvaney, NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365(18):1663-72.
8. Stick, SM, Brennan, S, Murray, C, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr*. 2009;155(5):623-8 e1.
9. VanDevanter, DR, Kahle, JS, O'Sullivan, AK, et al. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros*. 2016;15(2):147-57.
10. Gustafsson, PM, De Jong, PA, Tiddens, HA, et al. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax*. 2008;63(2):129-34.
11. Brody, A, Nagle, S, Hug, C, et al. EFFECT OF LUMACAFITOR/IVACAFITOR ON TOTAL, BRONCHIECTASIS AND AIR TRAPPING CT SCORES IN CHILDREN HOMOZYGOUS FOR F508del CFTR: EXPLORATORY IMAGING SUBSTUDY - Abstract – 809-109 CT submitted for NACFC November 2-4, 2017 in Indianapolis. 2017.
12. Nagle, S, Brody, AS, Woods, J, et al. FEASIBILITY OF ULTRASHORT ECHO TIME (UTE) MRI TO EVALUATE THE EFFECT OF LUMACAFITOR/IVACAFITOR THERAPY IN CHILDREN WITH CF HOMOZYGOUS FOR F508DEL - Abstract – 809-109 MRI substudy submitted for NACFC November 2-4, 2017 in Indianapolis. 2017.
13. Horsley, A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. *Respir Med*. 2009;103(6):793-9.
14. Sly, PD, Brennan, S, Gangell, C, 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.
15. Aurora, P, Stanojevic, S, Wade, A, et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):752-8.
16. Fowler, WS. Lung function studies; uneven pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with pulmonary disease. *J Appl Physiol*. 1949;2(6):283-99.

17. Husemann, K, Kohlhäüfl, M. Lung Clearance index - Messung und Anwendung. *Der Pneumologe*. 2015;12(6):490-9.
18. Robinson, PD, Latzin, P, Verbanck, S, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J*. 2013;41(3):507-22.
19. Fuchs, SI, Eder, J, Ellemunter, H, et al. Lung clearance index: normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(12):1180-5.
20. Aurora, P, Gustafsson, P, Bush, A, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59(12):1068-73.
21. Horsley, AR, Gustafsson, PM, Macleod, KA, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2008;63(2):135-40.
22. Owens, CM, Aurora, P, Stanojevic, S, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax*. 2011;66(6):481-8.
23. Vermeulen, F, Proesmans, M, Boon, M, et al. Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2014;69(1):39-45.
24. Stanojevic, S, Davis, SD, Retsch-Bogart, G, et al. Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. *AJRCCM Articles in Press*. 2016.
25. Kraemer, R, Baldwin, DN, Ammann, RA, et al. Progression of pulmonary hyperinflation and trapped gas associated with genetic and environmental factors in children with cystic fibrosis. *Respir Res*. 2006;7:138.
26. Robinson, PD, Cooper, P, Van Asperen, P, et al. Using index of ventilation to assess response to treatment for acute pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(8):733-42.
27. Amin, R, Subbarao, P, Jabar, A, et al. Hypertonic saline improves the LCI in paediatric patients with CF with normal lung function. *Thorax*. 2010;65(5):379-83.
28. 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):806-12.
29. Liou, TG, Elkin, EP, Pasta, DJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010;9(4):250-6.
30. European Medicines Agency. CHMP assessment report on the significant clinical benefit in comparison with existing therapies in accordance with Article 14(11) of Regulation (EC) No 726/2004 - Invented name: Orkambi, 20. July 2017. 2017.
31. 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 - Vandetanib (neues Anwendungsgebiet: medulläres Schilddrüsenkarzinom bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren und älter). 2017.
32. 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 - Dolutegravir (neues Anwendungsgebiet: HIV-Behandlung ab 6 Jahren). 2017.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). 2018.

34. O'Sullivan, BP, Baker, D, Leung, KG, et al. Evolution of pancreatic function during the first year in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2013;162(4):808-12 e1.
35. Farrell, PM, Kosorok, MR, Rock, MJ, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics*. 2001;107(1):1-13.
36. Lai, HJ, Shoff, SM. Classification of malnutrition in cystic fibrosis: implications for evaluating and benchmarking clinical practice performance. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(1):161-6.
37. Marcus, MS, Sondel, SA, Farrell, PM, et al. Nutritional status of infants with cystic fibrosis associated with early diagnosis and intervention. *Am J Clin Nutr*. 1991;54(3):578-85.
38. 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.
39. O'Sullivan, BP, Freedman, SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-904.
40. Bodewes, FA, Verkade, HJ, Taminiau, JA, et al. Cystic fibrosis and the role of gastrointestinal outcome measures in the new era of therapeutic CFTR modulation. *J Cyst Fibros*. 2015;14(2):169-77.
41. Daftary, A, Acton, J, Heubi, J, et al. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2006;5(2):71-6.
42. Durie, PR, Forstner, GG, Gaskin, KJ, 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.
43. Sarles, J, Barthellemy, S, Ferec, C, 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.
44. Leeuwen, L, Fitzgerald, DA, Gaskin, KJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2014;15(1):69-74.
45. Powers, SW, Jones, JS, Ferguson, KS, et al. Randomized clinical trial of behavioral and nutrition treatment to improve energy intake and growth in toddlers and preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2005;116(6):1442-50.
46. Yen, EH, Quinton, H, Borowitz, D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2013;162(3):530-5 e1.
47. Collins, MS, Abbott, MA, Wakefield, DB, et al. Improved pulmonary and growth outcomes in cystic fibrosis by newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(7):648-55.
48. Zemel, BS, Jawad, AF, FitzSimmons, S, et al. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: an analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr*. 2000;137(3):374-80.
49. Pillarisetti, N, Williamson, E, Linnane, B, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):75-81.
50. Ratjen, F, Tullis, E. Cystic Fibrosis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, editors. *Clinical Respiratory Medicine (Third Edition)*. Philadelphia: Mosby; p. 593-604. 2008.
51. 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.

52. Nährlich, L, Burkhart, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2015. 2016.

53. Konstan, MW, McKone, EF, Moss, RB, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med.* 2017;5(2):107-18.

54. Liou, TG, Adler, FR, Fitzsimmons, SC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2001;153(4):345-52.

55. O'Callaghan, L, Pelligra, C, Konstan, M, et al. Modeling the Long-term Health Outcomes of Patients With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del Mutation Treated With Lumacaftor/Ivacaftor. Poster at the 31st Annual North American Cystic Fibrosis Conference 2017, Indianapolis, Indiana. 2017.

56. 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). 2015.

57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). 2017.

58. Accurso, FJ, Sontag, MK, Wagener, JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S37-41.

59. 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.

60. Martin, B, Schechter, MS, Jaffe, A, et al. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. *Pediatrics.* 2012;129(2):e348-55.

61. Sims, EJ, McCormick, J, Mehta, G, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr.* 2005;147(3 Suppl):S42-6.

62. Siret, D, Bretaudeau, G, Branger, B, 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.

63. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Dossier zur Nutzenbewertung Lumacaftor/Ivacaftor - Modul 4A. 2015.

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

65. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Ein-/Ausschlusskriterien für die bibliographische Literaturrecherche nach RCT für Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo bei Patienten ab 12 Jahren, die hF508del sind. 2017.

66. De Boeck, C. Long-term clinical effects of CFTR Co-therapy with Lumacaftor/Ivacaftor. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50:135-7.

67. Elborn, JS, Ramsey, B, Boyle, MP, et al. Lumacaftor in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Journal of cystic fibrosis.* 2015;14:S1.

68. Elborn, JS, Ramsey, B, Boyle, MP, et al. Lumacaftor/ivacaftor combination therapy in CF patients homozygous for F508del-CFTR with severe lung dysfunction. *Journal of cystic fibrosis*. 2015;14:S94.
69. Elborn, JS, Wainwright, C, Ramsey, B, et al. Effect of lumacaftor in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis who are homozygous for F508del-CFTR: the traffic study. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:304-5.
70. McColley, SA, Konstan, MW, Ramsey, B, et al. Association between changes in percent predicted FEV1 and incidence of pulmonary exacerbations, including those requiring hospitalization and/or IV antibiotics, in patients with CF treated with Lumacaftor in combination with Ivacaftor. October 8-10, Phoenix, Arizona. NACFC2015.
71. Ramsey, B, Boyle, MP, Elborn, JS, et al. Effect of lumacaftor in combination with ivacaftor in patients with cystic fibrosis who are homozygous for F508del-CFTR: transport study. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:305.
72. Solem, CT, Vera-Llonch, M, Tai, M, et al. Pulmonary exacerbations, lung dysfunction, and EQ-5D measures in adolescents and adults with cystic fibrosis and homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Value in Health*. 2016;19(3):A116-A7.
73. O'Sullivan, JC, Accurso, FJ, Marigowda, G, et al. Improvement in inflammatory biomarkers in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation treated with lumacaftor and ivacaftor. *Journal of cystic fibrosis*. 2016;15:S6.
74. O'Sullivan, JC, Accurso, FJ, Marigowda, G, et al. Combination lumacaftor/ivacaftor therapy improves inflammatory biomarkers in patients with CF homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51:274-5.
75. Wainwright, CE, Elborn, JS, Ramsey, B, et al. Effect of Lumacaftor in combination with Ivacaftor in patients with CF who are homozygous for F508del-CFTR: Phase 3 TRAFFIC and TRANSPORT Studies. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(S38):156-7.
76. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Flussdiagramm für die bibliographische Literaturrecherche nach RCT für Lumacaftor/Ivacaftor vs. Placebo bei Patienten ab 12 Jahren, die hF508del sind. 2017.
77. Wainwright, CE, Elborn, JS, Ramsey, BW, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015.
78. Nährlich, L, Burkhart, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. 2017.
79. Sens, B, Stern, M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2010. 2011.
80. Nährlich, L, Burkhart, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2013. 2016.
81. Nährlich, L, Burkhart, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2014. 2016.
82. Sens, B, Stern, M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. 2013.
83. Zolin, A, McKone, E, Nährlich, L, et al. ECFSPR Annual Report 2012. 2017.
84. Zolin, A, McKone, E, Van Rens, J, et al. ECFSPR Annual Report 2014. 2016.
85. Zolin, A, McKone, E, Van Rens, J, et al. ECFSPR Annual Report 2013. 2016.
86. Zolin, A, McKone, E, Van Rens, J, et al. ECFSPR Annual Report 2015. 2017.
87. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. Dossier zur Nutzenbewertung Lumacaftor/Ivacaftor - Modul 3A. 2015.

5.2 Stellungnahme: BIO Deutschland e. V.

Datum	23.05.2018
Stellungnahme zu	Lumacaftor/Ivacaftor / Orkambi®
Stellungnahme von	BIO Deutschland e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zystische Fibrose (CF; Mukoviszidose) ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen der kaukasischen Bevölkerung, mit ca. 6.000 Betroffenen in Deutschland und damit als seltene Erkrankung anerkannt.</p> <p>Zugrunde liegt der Erkrankung ein genetischer Defekt im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Folge ist ein fehlerhafter Transport von Chlorid durch die Zellmembran, was zu einer Dehydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms in wichtigen Organen führt. Die F508del Mutation ist die mit Abstand häufigste Mutation. Eine typische Manifestation findet sich in der Entzündung und häufigen Infektion der Lunge, welche über die Jahre zur erheblichen Einschränkung des Lungenvolumens und der Lungenfunktion führt. Gerade im Kindesalter liegen strukturelle Veränderungen der Lunge schon vor, manifestieren sich jedoch erst später.</p> <p>Orkambi als Festkombination der Wirkstoffe Lumacaftor (VX-809) und Ivacaftor (VX-770) zur Behandlung der zystischen Fibrose bei CF-Patienten ab sechs Jahren mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen ermöglicht einen gezielten Einsatz im Sinne einer Personalisierten Medizin statt symptomatischer Therapie. Es handelt sich hier um eine Zulassungserweiterung für Patienten von sechs bis elf Jahren. Orkambi ist als Festkombination in derselben Zusammensetzung bereits zur Behandlung der zystischen Fibrose bei CF-Patienten ab 12 Jahren mit</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen zugelassen (Zulassung erteilt am 19.11.2015).</p> <p>Gerade die Kombination aus Lumacaftor, das die CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöht, während Ivacaftor die Funktionsfähigkeit der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteinkanäle verbessert, ist abgestimmt auf Patienten, die durch einen CFTR-Defekt durch die F508del-Mutation daran leiden, dass die CFTR-Proteine in zu geringer Menge exprimiert werden. Das Zusammenwirken von Lumacaftor und Ivacaftor führt zu einer erhöhten Menge und Funktion von F508del-CTFR an der Zelloberfläche der betroffenen Patienten, was einen erhöhten Chloridionentransport zur Folge hat.</p>	
<p><u>Veränderung des BMI als wichtiger Parameter</u></p> <p>Im Gastrointestinaltrakt führt die bei Mukosviziidose verminderte Chloridsekretion ebenfalls zu einer sekundären Wasserretention. Damit einhergehende Erkrankungen sowie Dystrophien führen oft zu unzureichender Nahrungsaufnahme, die gepaart mit dem bei Mukoviziidose erhöhten Energieverbrauch zur Veränderung des BMI (Body Mass Index) führen. Der Endpunkt BMI wurde folgerichtig bereits in früheren G-BA Beschlüssen zu Ivacaftor als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Morbidität bewertet.</p>	<p>Der Endpunkt Body Mass Index (BMI) wird als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Entwicklungsstörungen in pädiatrischen Patienten mit zystischer Fibrose erachtet. In der Studie 109 gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und dem Kontrollarm für die Endpunkte BMI und BMI z-Score.</p>

<p><u>Veränderung des LCI als wichtiger Parameter</u></p> <p>Bei Kleinkindern manifestiert sich die Erkrankung zunächst weniger anhand pulmonaler Symptome sondern vielmehr an Pankreasdysfunktionen und einem schlechten Ernährungsstatus. Deshalb ist ein sensitiver Nachweis der Lungenabnormitäten, die auch hier bereits vorliegen, wichtig. Auch weil pulmonale Symptome in späteren Lebensjahren erheblich zunehmen, ist eine frühzeitige Intervention geboten.</p> <p>Der Lung Clearance Index (LCI) gilt als Marker für Veränderungen in den peripheren Atemwegen. Der LCI_{2,5} nimmt unter der Behandlung mit Lumacaftor / Ivacaftor um durchschnittlich einen Atemzug ab, während unter Placebo keine Veränderung zu erkennen ist. Die Differenz der mittleren Änderungen ist statistisch signifikant und klinisch relevant zugunsten der Behandlung mit Lumacaftor / Ivacaftor.</p> <p>Durch die sensitivere Aussagekraft ist der LCI ist vor allem früher möglich, als beispielsweise FEV₁. Die mittels FEV₁ ermittelte Lungenfunktion im Kindesalter ist grds. schwieriger zu erheben, da im Alter bis zu zehn Jahren häufig noch gar keine oder lediglich minimale strukturelle Beeinträchtigungen bzw. Schädigungen der Lunge vorliegen, die sich im Lungenvolumen manifestieren.</p>	<p>Der LCI_{2,5} wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCI_{2,5} ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI_{2,5} zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCI_{2,5} als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Da jedoch Langzeitdaten für den LCI_{2,5} fehlen, ist die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, eingeschränkt.</p>
<p><u>Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten im Alter von 6 Jahren oder älter, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind / ist die bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika,</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>[...]</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen</p>

<p>Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL)), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen festgelegt. Diese wurde auch im Rahmen der Studien (unter dem Begriff <i>best supportive care - BSC</i>) zugrunde gelegt.</p> <p>Bei einer solchen Zugrundelegung, insbesondere bei Beachtung der individuellen Besonderheiten eines jeden Patienten im Rahmen BSC, ist eine 1:1 Betrachtung im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie (RCT) nicht möglich. Vielmehr ist auch vor dem Hintergrund, dass BSC international Abweichungen beinhalten kann, eine globalere Sichtweise geboten. Hieraus Unsicherheiten für die Aussagekraft einer solchen Studie herzuleiten, ist nicht nachvollziehbar. Weitergedacht würde das bedeuten, dass im Fall des BSC als zweckmäßiger Vergleichstherapie in keinem Fall aussagekräftige Studien möglich wären.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass die Behandlung mit Lumacaftor / Ivacaftor für die in Rede stehenden Patienten die erste ursächliche Behandlung ist, muss eine angepasste Betrachtung zugrunde gelegt werden.</p>	<p>Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten mit CF gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Für Patienten mit CF ab 6 Jahren stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur symptomatischen Therapie zur Verfügung. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Aztreonam, Ceftazidin, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion, z. B. durch Physiotherapie. Bei CF erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Bestmögliche symptomatische Therapie).</p>

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

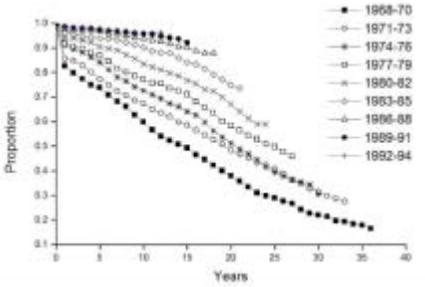
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene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

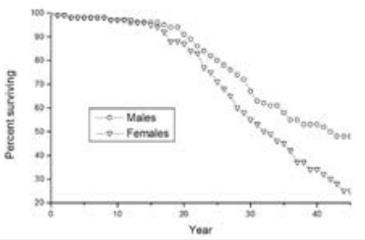
5.3 Stellungnahme: Prof. Dr. M. Griese, Dr. von Hauner Children´s Hospital, University Hospital Munich Germany

Datum	<<13.Mai 2018>>
Stellungnahme zu	<< Lumacaftor/lvacaftor (neues Anwendungsgebiet: Patienten ab 6 Jahren) >>
Stellungnahme von	<< Prof. Dr. M. Griese, Dr. von Hauner Children´s Hospital, University Hospital Munich Germany>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof Matthias GRIESE

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>A)</p> <p>Die Lebenserwartung von Patienten mit Mukoviszidose ist in den letzten 30 Jahren mehr und mehr angestiegen. Anbei die Überlebenszahlen der Geburtskohorten für Frauen mit CF in Abhängigkeit vom Lebensalter (Dodge et al 2007).</p>  <p>Ursache für die stetige Verbesserung ist, das kleinste therapeutische Verbesserungsmöglichkeiten, auch wenn meist in den Studien (rhDNase, Colistin inhalativ, Levofloxacin inhalativ, usw) nur grenzwertig signifikant und nie allein den Ausschlag gebend, in die extrem intensive Behandlung eingeführt wurden und so der Krankheit Stück für Stück Überlebenszeit abgerungen wurde.</p> <p>=> So geht CF Behandlung: jeder Baustein ist überlebenswichtig.</p> <p>*Daher ist die atemberaubende, nun durch Ivacaftor/Lumacaftor mögliche teilweise Korrektur des Basisdefekts, ab einem Alter von 6 Jahren eine Option wie wir sie bisher nie hatten und die wir für die Patienten nicht verstreichen lassen dürfen. Wenige % mehr CFTR Funktion werden auf die Dauer Jahre an Überleben</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bewirken.</p>  <p>B)</p> <p>Es braucht viele Jahre bis die Lunge so zerstört ist, dass dies an Mortalität ablesbar ist. Dann geht es aber rasch abwärts, wie die Abb anbei aus derselben Publikation wie oben zeigt. Dh in jungen Jahren kommt es nur darauf an, die Lunge durch intensivste Behandlung möglichst lange intakt zu halten. Da zählt jede FEV1 oder LCI oder Gewichtsverbesserung. Die Anwendung einer partiellen Korrektur des Basisdefekts wird sich hier langfristig für die Patienten auszahlen.</p> <p>C)</p> <p>Der Preis der Therapie muss stimmen und sollte viel, viel niedriger sein, als bisher. Darauf sollte sich die Nutzenabwägung des IQWiG fokussieren und abarbeiten.</p>	<p>Der $LC_{2,5}$ wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der $LC_{2,5}$ ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt $LC_{2,5}$ zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der $LC_{2,5}$ als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Da jedoch Langzeitdaten für den $LC_{2,5}$ fehlen, ist die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, eingeschränkt.</p> <p>Die Preisverhandlungen zwischen Hersteller und GKV-Spitzenverband liegen nicht im Zuständigkeitsbereich des G-BA.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

Dodge JA, Lewis PA, Stanton M, Wilsher J. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947-2003. *Eur Respir J.* 2007 Mar;29(3):522-6.

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

Datum	23. Mai 2018
Stellungnahme zu	Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)
Stellungnahme von	Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu dem Schluss, dass es keinen Anhalt gibt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomorientierten Therapie bei Kindern mit Mukoviszidose im Alter von 6 bis 11 Jahren homozygot für die F508del-Mutation. Entgegen dieser Einschätzung hat die Therapie von Lumacaftor/ivacaftor bei dieser Patientengruppe einen erheblichen Zusatznutzen, der u.a. aus den im folgenden aufgeführten Punkten hervorgeht:</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>1. Das IQWiG hat bei der Bewertung Endpunkte wie Mortalität, Morbidität wie pulmonale Exazerbationen und Lebensqualität zugrunde gelegt. Diese Endpunkte sind wenig geeignet um die Wirkung einer neuen Therapie in der untersuchten Patientengruppe zu beurteilen, da Kinder mit Mukoviszidose in dieser Altersgruppe dank der etablierten symptomorientierten Therapie i.d.R. nicht mehr an der Erkrankung versterben, nur selten pulmonale Exazerbationen erleiden und eine gute Lebensqualität aufweisen. Nichtsdestotrotz konnten zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass bei Kinder mit Mukoviszidose aufgrund des zugrundeliegenden Defekts im CFTR-Gen bereits im Säuglings- und Kleinkindalter eine chronische Lungenerkrankung mit progredienter Lungenschädigung sowie</p>	<p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren ist die Erkrankungsprogression und entsprechend die Organschädigung noch nicht so weit fortgeschritten. Es zeigt sich in der Praxis, dass die Lebensqualität bei diesen Kindern weitgehend gut bis annähernd normal ist, und dass keine hohe Exazerbationsrate in dieser Patientenpopulation vorliegt. Da das Ziel einer Therapie bei dieser jungen Patientengruppe die Verlangsamung der Erkrankungsprogression ist, wird der Endpunkt LCl_{2,5} als diagnostischer und möglicher prognostischer Parameter zur klinischen Messung des Krankheitsverlaufes im Frühstadium der zystischen Fibrose angesehen.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Funktionsstörungen in anderen Organen wie der Bauchspeicheldrüse, der Leber, des Darms u.a. vorliegen (1-4). Diese Veränderungen können u.a. mit dem neueren nichtinvasiven Verfahren zur Untersuchungen der Lungenfunktion mit Hilfe des Gasauswaschverfahrens zur Bestimmung des Lung Clearance Index (LCI) eindeutig nachgewiesen werden. Der LCI wurde in den letzten Jahren als neuer sensitiver Endpunkt zur Quantifizierung und Verlaufskontrolle der Lungenerkrankung bei Kindern mit Mukoviszidose validiert (5-14) und war primärer Endpunkt bei der Nutzenbewertung zugrundeliegenden randomisierten Plazebo-kontrollierten Studie (15). Hierbei zeigte sich in der Studie bei der Basisuntersuchung ein signifikant erhöhter LCI im Sinn einer relevanten Lungenfunktionsstörung, sowie eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion in der mit Lumacaftor/lvacaftor behandelten Gruppe im Vergleich zur Plazebo-Gruppe (15). Die Bewertung des IQWiG ignoriert sowohl die Evidenz des Vorliegens einer signifikanten Lungenfunktionsstörung, als auch die signifikante Besserung unter Therapie mit Lumacaftor/lvacaftor im Vergleich zu Plazebo bei unveränderter Fortführung der symptomorientierten Dauertherapie an spezialisierten Behandlungszentren für Mukoviszidose.</p>	
<p>2. Lumacaftor/lvacaftor ist die erste kausale Therapie, die direkt am Basisdefekt der Mukoviszidose angreift und die Funktion der CFTR-Chloridkanäle bei Patienten homozygot für die F508del-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mutation verbessert. Diese Wirkung wurde in der RTC Phase 3 Studie durch eine signifikante Verbesserung des Schweißtest als in vivo Biomarker der CFTR-Funktion nachgewiesen (15). Die Reduktion des Schweißchlorids von ca. 21 mmol/L unter Therapie mit Lumacaftor/ivacaftor im Vergleich zu Plazebo (15) entspricht in etwa der Absenkung des Schweißchlorids auf Werte bei Patienten mit Mukoviszidose welche Träger von anderen „milden“ CFTR-Mutationen sind, welche mit einer Restfunktion der CFTR-Chloridkanäle einhergehen (16). Aus Beobachtungsstudien ist bekannt, dass eine CFTR-Restfunktion in diesem Bereich mit einem milderem Krankheitsverlauf mit oft lebenslanger Pankreassuffizienz und einer weniger starken ausgeprägten Lungenerkrankung einhergehen (16). Die Aktivierung der CFTR-Funktion unter Therapie mit Lumacaftor/ivacaftor in unterschiedlichen Organen einschließlich der Atemwege und des Darms konnte kürzlich in einer Firmen-unabhängigen Untersuchung des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) mit unserer Beteiligung bestätigt werden (17). Diese Ergebnisse belegen, dass Lumacaftor/ivacaftor als erste Therapie die CFTR-Funktion bei den behandelten Kindern verbessert und somit mit einem erheblichen Zusatznutzen gegenüber der bisher zur Verfügung stehenden symptomatischen Therapie einhergeht.</p>	
<p>3. Aufgrund der Studienergebnisse bei älteren Patienten (≥ 12 Jahre) sah der G-BA einen Hinweis für einen beträchtlichen</p>	<p>Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung wird bei der Bewertung des Zusatznutzens bei der vorliegenden</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusatznutzen. Bei diesen Patienten war die Lungenerkrankung schon weiter fortgeschritten und es war deshalb möglich, die therapeutische Wirksamkeit mit Hilfe klassischer Endpunkte wie Spirometrie (FEV1), pulmonalen Exazerbationen und Hospitalisierung zu belegen (18). Wie oben dargestellt sind diese Endpunkte für die Beurteilung der Wirksamkeit bei Kindern mit Mukoviszidose nicht geeignet. Aufgrund dieser Ergebnisse bei älteren Patienten kann jedoch auch für das Kindesalter von einem zumindest vergleichbaren Zusatznutzen ausgegangen werden. Da bei den Kindern noch weniger irreversible Lungenschädigungen (Bronchiektasen, welche auch durch eine kausale Therapie nicht mehr günstig beeinflusst werden können), sondern potentiell reversible Veränderungen im Zusammenhang mit dem CFTR-Basisdefekt wie Mukusobstruktion und Atemwegsentzündung vorliegen (4,13), hat ein früherer Therapiebeginn ein erhebliches Potenzial das Auftreten und Voranschreiten von Bronchiektasen zu verzögern und somit langfristig einen noch größeren Nutzen für die Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten zu haben als ein späterer Therapiebeginn im Jugend- oder Erwachsenenalter.</p>	<p>Patientenpopulation, bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, dem Therapieziel der Verlangsamung der Progression besondere Bedeutung zugemessen. Zudem ist zu berücksichtigen, dass bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen in der vorliegenden Indikation ein Vorteil für Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen gezeigt werden konnte. Aufgrund der weitgehend fehlenden Symptomatik bei den Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren erscheint es schwierig, diesen Vorteil zu zeigen. Aus Sicht des G-BA kann diesbezüglich der Lungenfunktionsparameter LCl_{2,5} für die Ableitung eines Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab 6 Jahren im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie herangezogen werden.</p> <p>In Anbetracht der dargelegten Unsicherheiten und der Limitationen in der Beurteilung der unmittelbaren Bedeutung des festgestellten Effektes, lässt sich das Ausmaß des Vorteils für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren.</p>

Literaturverzeichnis

1. Sly, Peter D., Siobhain Brennan, Catherine Gangell, Nicholas de Klerk, Conor Murray, Lauren Mott, Stephen M. Stick, et al. 2009. "Lung Disease at Diagnosis in Infants with Cystic Fibrosis Detected by Newborn Screening." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 180 (2): 146–52.
2. Grasemann, Hartmut, and Felix Ratjen. 2013. "Early Lung Disease in Cystic Fibrosis." *The Lancet. Respiratory Medicine* 1 (2): 148–57.
3. VanDevanter, Donald R., Jennifer S. Kahle, Amy K. O'Sullivan, Slaven Sikirica, and Paul S. Hodgkins. 2016. "Cystic Fibrosis in Young Children: A Review of Disease Manifestation, Progression, and Response to Early Treatment." *Journal of Cystic Fibrosis* 15 (2): 147–57.
4. Wielpütz, Mark O., Michael Puderbach, Annette Kopp-Schneider, Mirjam Stahl, Eva Fritzsching, Olaf Sommerburg, Sebastian Ley, et al. 2014. "Magnetic Resonance Imaging Detects Changes in Structure and Perfusion, and Response to Therapy in Early Cystic Fibrosis Lung Disease." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 189 (8): 956–65.
5. Aurora, P., P. Gustafsson, A. Bush, A. Lindblad, C. Oliver, C. E. Wallis, and J. Stocks. 2004. "Multiple Breath Inert Gas Washout as a Measure of Ventilation Distribution in Children with Cystic Fibrosis." *Thorax* 59 (12): 1068–73.
6. 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.
7. Gustafsson, P. M., P. Aurora, and A. Lindblad. 2003. "Evaluation of Ventilation Maldistribution as an Early Indicator of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis." *The European Respiratory Journal* 22 (6): 972–79.
8. Robinson, Paul D., Philipp Latzin, Sylvia Verbanck, Graham L. Hall, Alexander Horsley, Monika Gappa, Cindy Thamrin, et al. 2013. "Consensus Statement for Inert Gas Washout Measurement Using Multiple- and Single- Breath Tests." *The European Respiratory Journal* 41 (3): 507–22.
9. Amin, R., P. Subbarao, W. Lou, A. Jabar, S. Balkovec, R. Jensen, S. Kerrigan, P. Gustafsson, and F. Ratjen. 2011. "The Effect of Dornase Alfa on Ventilation Inhomogeneity in Patients with Cystic Fibrosis." *The European Respiratory Journal* 37 (4): 806–12. <https://doi.org/10.1183/09031936.00072510>
10. Amin, Reshma, Padmaja Subbarao, Alisha Jabar, Susan Balkovec, Renee Jensen, Shawn Kerrigan, Per Gustafsson, and Felix Ratjen. 2010. "Hypertonic Saline Improves the LCI in Paediatric Patients with CF with Normal Lung Function." *Thorax* 65 (5): 379–83.
11. Aurora, Paul, Sanja Stanojevic, Angie Wade, Cara Oliver, Wanda Kozłowska, Sooky Lum, Andrew Bush, et al. 2011. "Lung Clearance Index at 4 Years Predicts Subsequent Lung Function in Children with Cystic Fibrosis." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 183 (6): 752–58.
12. Hoo, Ah-Fong, Lena P. Thia, The Thanh Diem Nguyen, Andrew Bush, Jane Chudleigh, Sooky Lum, Deeba Ahmed, et al. 2012. "Lung Function Is Abnormal in 3-Month-Old Infants with Cystic Fibrosis Diagnosed by Newborn Screening." *Thorax* 67 (10): 874–81.

13. Stahl, Mirjam, Mark O. Wielpütz, Simon Y. Graeber, Cornelia Joachim, Olaf Sommerburg, Hans-Ulrich Kauczor, Michael Puderbach, Monika Eichinger, and Marcus A. Mall. 2017. "Comparison of Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 195 (3): 349–59. <https://doi.org/10.1164/rccm.201604-0893OC>
14. Stanojevic, Sanja, Stephanie D. Davis, George Retsch-Bogart, Hailey Webster, Miriam Davis, Robin C. Johnson, Renee Jensen, et al. 2017. "Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 195 (9): 1216–25.
15. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, Milla CE, Robinson PD, Waltz D, Davies JC; VX14-809-109 investigator group. 2017. "Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial". *Lancet Respir Med.* 2017 Jul;5(7):557-567
16. Hirtz S, Gonska T, Seydewitz HH, Thomas J, Greiner P, Kuehr J, Brandis M, Eichler I, Rocha H, Lopes AI, Barreto C, Ramalho A, Amaral MD, Kunzelmann K, Mall M. 2004. "CFTR Cl⁻ channel function in native human colon correlates with the genotype and phenotype in cystic fibrosis". *Gastroenterology.* 2004 Oct;127(4):1085-95
17. Graeber SY, Dopfer C, Naehrlich L, Gyulumyan L, Scheuermann H, Hirtz S, Wege S, Mairbäurl H, Dorda M, Hyde R, Bagheri-Hanson A, Rueckes-Nilges C, Fischer S, Mall MA, Tümmler B. 2018. "Effects of Lumacaftor/Ivacaftor Therapy on CFTR Function in Phe508del Homozygous Patients with Cystic Fibrosis." *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Jan 12. doi: 10.1164/rccm.201710-1983OC. [Epub ahead of print]
18. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA, Konstan MW, McColley SA, McCoy K, McKone EF, Munck A, Ratjen F, Rowe SM, Waltz D, Boyle MP; TRAFFIC Study Group; TRANSPORT Study Group. 2015. "Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR". *N Engl J Med.* 2015 Jul 16;373(3):220-31.

5.5 Stellungnahme: Dr. med. Stephan Illing

Datum	15.05.2018
Stellungnahme zu	Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)
Stellungnahme von	Dr. med. Stephan Illing, Hermann-Löns-Weg 7, 70736 Fellbach Aktuell tätig in der Nachsorgeklinik Tannheim, verantwortlich für die CF-Reha

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Stephan Illing

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Bewertung („Zusatznutzen nicht belegt“) stimme ich grundsätzlich zu. Durch meine Tätigkeit in der CF-Reha sehe ich monatlich ca. 15 – 20 „neue“ Patienten, entsprechend viele mit Lumacaftor/Ivacaftor-Dauertherapie und kann mir so eine etwas unsystematische Einschätzung zutrauen. Im Gegensatz zu Ivacaftor bei der G551D-Mutation ist die Kombinationstherapie bei F508del homozygoten Patienten nicht zuverlässig wirksam. Viele Patienten haben die Therapie wegen Wirkungslosigkeit abgebrochen, einige führen die Therapie weiter, weil sie „sich besser fühlen“, obwohl objektiv kein Nutzen zu sehen ist bei den überprüfbaren Parametern. Es gibt einige Patienten, die sich innerhalb kurzer Zeit nach Therapiebeginn massiv verschlechtern hatten.</p> <p>Andererseits sind mir immer wieder einzelne Patienten begegnet, die stark von der Therapie profitieren und wesentlich stabiler sind, nicht nur klinisch, sondern auch bezüglich überprüfbarer Parameter (Lungenfunktion, Schweißtest, Gewicht)</p> <p>Zwei Vorschläge:</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Warum wird der Therapieeffekt nicht beim individuellen Patienten überprüft? Die einfachste etwas ungenaue Methode wäre der Schweißtest. In den Phase-3-Studien war zu sehen, dass einige Patienten massive Änderungen zeigten, also einen signifikanten Effekt.</p>	<p>Der Zusatznutzen wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte festgestellt. Basis ist u.a. die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Stephan Illing

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg läuft gerade eine Studie mit Messung der Chloridkanal-Aktivität (Ussing-Kammer, Zellmaterial aus der Rektum-Schleimhaut), vor und während der Lumacaftor/Ivacaftor-Therapie. Damit ist auf individueller Basis der Therapieeffekt nachweisbar, so dass man Responder von Non-Respondern unterscheiden kann und diese aufwändige Behandlung mit allen potentiellen Risiken nur der Subgruppe mit nachgewiesenem Effekt anbieten sollte. Die Ergebnisse dieser Studie werden dann zeigen, ob dies auch mit klinischen Parametern korreliert, was höchst wahrscheinlich ist.</p> <p>Angesichts des Therapieaufwandes fände ich eine solche verpflichtende Untersuchung für sinnvoll. Warum ist die Hersteller-Firma eigentlich nicht auf diese Idee gekommen?</p>	
<p>Schon bei Ivacaftor-Monotherapie (G551D-Mutation) hatte ich festgestellt, dass die individuelle Verträglichkeit sehr unterschiedlich ist, was sich u.a. im Anstieg der „Leberwerte“ zeigte. Durch Spiegelbestimmung konnten wir feststellen, dass einer meiner Patienten mit der halben Dosis den gewünschten Therapieeffekt hatte mit besserer Verträglichkeit. Das reduzierte nebenbei die Kosten auch auf die Hälfte.</p> <p>Zumindest für Ivacaftor gibt es ein etabliertes Verfahren zum Drug Monitoring (was die Firma allerdings nicht kommuniziert!!). Warum wird nicht vorgeschlagen oder noch besser vorgeschrieben, dass ein Drug monitoring eingeführt wird, um Schaden abzuwenden und die Verträglichkeit auf individueller Basis zu verbessern.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Stephan Illing

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit diesen beiden vorgeschlagenen Maßnahmen könnte man zu einer wesentlich genaueren Einschätzung des Therapieeffektes kommen und Non-Responder ausfiltern, den guten Respondern die Therapie nicht vorenthalten und ggf. Nebenwirkungen reduzieren.	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

5.6 Stellungnahme: PD Dr. Anna-Maria Dittrich

Datum	23. Mai 2018
Stellungnahme zu	Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®)
Stellungnahme von	Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Voranstellen möchten wir, dass diese Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG für Orkambi für 6-11-jährige Patienten mit CF mit $\Delta F508$ homozygoter Mutation durch die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose im Muko e.V., gemeinschaftlich konsentiert wurde und stellvertretend für die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose durch Frau PD Dr. Dittrich eingereicht wird.</p> <p>Weiterhin möchten wir voranstellen, dass wir durchaus eine kritische Nutzenbewertung des obigen Medikaments in der beurteilten Altersgruppe fordern, die Wirkung, Nutzen und Therapiekosten berücksichtigen sollte. Unsere kritische Herangehensweise an die Verordnung der CFTR-Modulatoren spiegelt sich auch darin wider, dass Mitglieder unseres Gremiums, einen Algorithmus zum Einsatz von Orkambi entwickelt und zur deutschen Mukoviszidose Jahrestagung 2015 vorgestellt haben.</p> <p>Als wissenschaftlichem Gremium des Mukoviszidose e.V. können wir dem Gutachten des IQWiG; das dem CFTR-Modulator Orkambi in der Altersgruppe der 6-11-jährigen Patienten generell einen Zusatznutzen abspricht, aufgrund unserer langjährigen wissenschaftlichen und klinischen Erfahrung im Mukoviszidosebereich nicht folgen. Dies möchten wir im Folgenden näher erläutern, in dem wir einige Punkte der des IQWiG-Dossiers aufgreifen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Anmerkung zu: <i>„Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.“</i></p> <p>Eine Anfrage an die die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose, dem wissenschaftlichen Gremium der Mukoviszidose Selbsthilfe (Muko e.V.), deren</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mitglieder prädestiniert für eine wissenschaftlich fundierte Bewertung sind, erfolgte nicht. Die Beteiligung vieler im Mukoviszidosebereich-tätiger Behandler an klinischen Studien zu Modulatortherapien, sollte aus unserer Sicht nicht dazu führen, dass diese Personen vom IQWiG generell nicht als Sachverständige angefragt werden. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der Versorgung in spezialisierten Zentren ist es aus unserer Sicht unvermeidlich, dass nahezu alle CF-Behandler, insbesondere diejenigen aus großen und ausgewiesenen Zentren in klinische Studien eingebunden sind, um die Versorgung ihrer Patienten zu verbessern. Ein Verzicht auf diese Erfahrung, sowohl die klinische Erfahrung jenseits klinischer Studien, aber gerade auch derjenigen, die in klinischen Studien gewonnen wurden, würde aus unserer Sicht, die Stellungnahme von Experten unmöglich machen. Diese ist jedoch unabdingbar, um den tatsächlichen Nutzen einer neuen Therapieform einzuschätzen.</p>	
<p>Anmerkung zu: <i>„Aus den vom pU dargestellten Studienergebnissen leitet er für Lumacaftor/lvacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Hinweis auf einen nichtquantifizier-baren Zusatznutzen bei Patientinnen und Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ab. Grundlage seiner Einschätzung ist die statistisch signifikante und aus seiner Sicht klinisch relevante Verbesserung der Lungenfunktion über die Endpunkte LCI_{2,5} und der FEV₁ % zu Woche 24 sowie Veränderung der Punktzahl in der Domäne gastrointestinale Symptome des CFQ-R (Patientenversion) und der Domäne Atmungssystem des CFQ-R (Eltern / Betreuer-Version) über 24 Wochen, die teilweise für einzelne Subgruppen gesehen wird. Seine Abwägung des Zusatznutzens begründet der pU mit der besonderen Bedeutung des frühen Behandlungs-beginns für die besonders schweren CFTR-Mutation betroffenen Kinder von 6 bis 11 Jahren und der Übertragung des bereits festgestellten beträchtlichen Zusatznutzens von „Lumacaftor/lvacaftor bei den</i></p>	

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Kindern ab dem 12. Lebensjahr.“</i> Die Selektion der Parameter, die vom IQWiG als patientenrelevant herangezogen wurden, weist methodische Probleme auf. Die vom IQWiG als zentral eingestuft Parameter (Mortalität, Morbidität und UEs, Einzelheiten s. weiter unten) waren sekundäre Endpunkte der Prüfung, so dass die Prüfung für diese Parameter nicht gepowert wurde. Es handelt sich bei diesen vom IQWiG ausgewählten sekundären Parametern mehrheitlich um entweder um seltene Ereignisse bei Patienten in dieser Altersgruppe (Mortalität, pulmonale Exazerbationen bzw. Hospitalisation aufgrund von pulmonaler Exazerbation) oder Parameter mit hoher Schwankungsbreite (Symptomscores) und hoher Variabilität (Lebensqualität), so dass es unwahrscheinlich erscheint, dass eine statistische Signifikanz mit der Anzahl der rekrutierten Patienten und dem vorgegebenen Beobachtungszeitraum der Studie überhaupt erreicht werden konnte ^{1,2}.</p> <p>Darüber hinaus ergeben sich für alle Parameter folgendes Problem, wenn es um die klinische Relevanz i.S. von „spürbaren“ Veränderungen geht: CF-Patienten im Alter des in diese Prüfung eingeschlossenen Patientenkollektivs haben erfreulicherweise in Deutschland einen Gesundheitszustand, bei dem wahrscheinlich keiner der vom IQWiG als patientenrelevant eingestuft Parameter, durch eine medikamentöse Intervention, eine für die Patienten „spürbare Veränderung“ induziert ³.</p> <p>Zu den einzelnen Parametern ist dabei folgendes zu berücksichtigen: a) <u>Mortalität</u>: Aufgrund der Seltenheit des Ereignisses Mortalität und des Prüfzeitraums, kann dieser Parameter aus unserer Sicht, keine Relevanz erhalten bei der Bewertung eines Zusatznutzens. Hierfür müssen Surrogatparameter herangezogen, bestenfalls solche, die den Basisdefekt der Mukoviszidose einschätzen und mit dem Krankheitsverlauf korrelieren, wie der Schweißstest (s. hierzu Anmerkung zu Schweißstest) oder den wichtigsten Parameter für den Krankheitsverlauf, die Lungenfunktion, wobei hier ebenfalls Parameter herangezogen werden sollten, die mit Krankheitsprogredienz korrelieren und für das Alter des Patientenkollektivs relevant sind (s. hierzu</p>	<p>Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet.</p> <p>Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCI_{2,5} ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stimmnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI_{2,5} zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCI_{2,5} als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Da jedoch Langzeitdaten für den LCI_{2,5} fehlen, ist die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, eingeschränkt.</p> <p>In der Studie traten keine Todesfälle auf.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung zu LCI 2,5/FEV1). Siehe hierzu auch Einzelheiten zu Mortalität bei Mukoviszidose im Alterskollektiv dieser Prüfung weiter unten.</p> <p>b) Morbidität:</p> <p>1) <i>Pulmonale Exazerbationen (PEs)</i>: Weder für PEs allgemein noch für Hospitalisationen aufgrund von PEs (s. auch weiter unten), ergab sich eine statistisch signifikante Verbesserung i.S. eines Zusatznutzens durch das Prüfpräparat (Verum 24% mit PE vs. Placebo 18%, RR 1,33, p-Wert nicht statistisch signifikant).</p> <p>Patienten im für die Prüfung relevanten Alter haben nach eigener klinischer Erfahrung aus dem pädiatrischen CF-Zentrum, das die meisten Patienten in Deutschland versorgt, in einem Zeitraum, der der Studiendauer entspricht, zwischen 0 und 1 Exazerbation pro Jahr. Belastbare Zahlen aus publizierten Arbeiten sind für diesen Parameter schwer zu extrahieren, da sich diese Arbeiten nicht genau auf das in die Studie eingeschlossene Alterskollektiv beziehen und die Exazerbationsfrequenz stark altersabhängig ist⁴. Dennoch stützen verschiedene Studien unsere klinischen „Erfahrungszahlen“, da sie eine mittlere Exazerbationsfrequenz/Jahr von 4 für größere und 2 für jüngere Alterskollektive angeben^{4,5}, anhand derer eine Frequenz von 0-2 angenommen werden kann, die für das in die Studie eingeschlossene Patientenalter relevant sein dürfte. Auch die vorliegende Prüfung selbst stützt diese Zahlen, da nur 24% bzw. 18% der Patienten überhaupt eine klinische Exazerbation zeigten. Eine für die Patienten <u>spürbare</u> Verbesserung durch Intervention kann sich hier kaum ergeben, da die Exazerbationsfrequenz extrem variabel ist⁴ und Infektionen der Atemwege in diesem Lebensalter noch so häufig sind, dass eine spürbare Verbesserung für die Patienten kaum zu erwarten ist.</p> <p>2) <i>Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen</i>: diese stellen in dieser Altersklasse und den Gesundheitssystemen der an der Prüfung teilnehmenden Länder aufgrund der Verfügbarkeit oraler Antibiotika mit guter Wirkung, Einzelfälle dar, gestützt durch die Häufigkeitsangaben der Prüfung (8% bzw. 6% der Patienten erfuhren eine Hospitalisation aufgrund von pulmonaler Exazerbation), sodass statisch eindeutige und für den Patienten <u>spürbare</u> Veränderungen in dieser Altersgruppe zu gering sind, um in einer klinischen Prüfung einen <u>spürbaren Zusatznutzen</u> zu belegen.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Morbidität zeigen sich bei den Endpunkten „Pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen“, „Symptomatik gemessen über Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)“ und Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Aufgrund der Besonderheit, dass die hier zu betrachtende junge Patientenpopulation kaum Symptome aufweist, und sich somit Veränderungen im Krankheitsverlauf nur sehr eingeschränkt erfassen lassen, wird der Parameter LCI_{2,5} aufgrund seiner klinischen Bedeutung zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose im Rahmen der Behandlung dieser Patientengruppe zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Es zeigt sich für den Endpunkt LCI_{2,5} ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumacaftor/lvacaftor. Aufgrund der Unsicherheit, die mit diesem Endpunkt verbunden ist, lässt sich der Zusatznutzen von Lumacaftor/lvacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie nicht quantifizieren.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3) <i>Symptomsscores und Lebensqualität (CFQ-R)</i>: Hinsichtlich respiratorischer und gastrointestinaler Symptomsscores nach CFQ, einem validierten Instrument zur Erfassung der Symptome bei CF⁶ ergaben sich Änderungen der Symptome von 5,04 (Verum, respiratorische Symptome) und 3,42 (Placebo, respiratorische Symptome) bzw. 9,18 (Verum, gastrointestinale Symptome) zu 5,3 (Placebo, gastrointestinale Symptome) die zu RR von 2,5 bzw. 5,32 führten, wobei erster RR-Wert statistisch nicht signifikant war, letzterer mit 0,015 statistische Signifikanz aufwies. Für die respiratorischen Symptome im CFQ sind Untersuchungen erfolgt, die eine minimale klinisch relevante Änderungen identifizierten, die in dieser Prüfung in jedem Fall erreicht wurden⁷.</p> <p>Hinsichtlich Lebensqualität gemessen durch den CFQ erreichte keiner der Unterwerte statistische Signifikanz durch die Intervention mit dem Prüfpräparat. Allerdings halte ich die Einschätzung von Zusatznutzen, lediglich auf Basis von Lebensqualität für fragwürdig, insbesondere im Hinblick auf ökonomische Aspekte, die die Erstattungsfähigkeit eines Medikaments nach sich zieht. Hier sollten zusätzlich medizinisch messbare Funktionsgrößen, die körperliche Veränderungen widerspiegeln, herangezogen werden.</p> <p>d) <u>Unerwünschte Nebenwirkungen</u>: Für den Parameter „UEs“ ergab sich lediglich für den Unterpunkt „Abbruch wegen UEs“ einen Unterschied zwischen Verum und Placebogruppe, der jedoch nicht statistisch signifikant war, so dass hier zumindest kein nachteiliger Effekt des Prüfpräparats zu vermuten ist. Der Parameter kann daher nicht zur Evaluation des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	<p>Insgesamt kann für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R in der Patientenversion kein Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie abgeleitet werden.</p> <p>Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt SUE kein Hinweis für einen höheren oder geringeren Schaden von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie.</p>
<p>Anmerkung zu: <i>„Mortalität. Während der Studie ist kein Kind verstorben. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</i></p> <p>Gemäß nationaler und internationaler Publikationen, ist das Versterben von</p>	<p>In der Studie traten keine Todesfälle auf.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegen aus der Studie 109 Ergebnisse zu Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>CF-Patienten im Alter zwischen 6 und 11 Jahren glücklicherweise inzwischen sehr unwahrscheinlich. Im Berichtsband des deutschen Mukoviszidoseregisters von 2016 ist für die Altersgruppe von 0-17 Jahren angegeben, dass <5 Patienten im Berichtsjahr verstorben sind, was einer Mortalität von <0,2% entspricht³. Bei einer Studiendauer von 24 Wochen, entspräche dies maximal einer Mortalität von 1 Patienten (206 Patienten eingeschlossen; x1,1%; /2 aufgrund der nur halbjährigen Behandlung). Da unter den Einschlusskriterien eine ppFEV1 von $\geq 70\%$ vorgegeben war, ist davon auszugehen, dass die erwartbare Mortalität deutlich geringer bzw. nicht vorhanden sein dürfte, da CF-Patienten in der betrachteten Altersgruppe mit einer ppFEV1 $\geq 70\%$ erfahrungsgemäß nicht aufgrund ihrer Grunderkrankung versterben. In den letzten zehn Jahren in den Zentren der hier teilnehmenden CF-Ärzte unserem Zentrum verstarb kein einziger Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit einer ppFEV1 $\geq 70\%$. Ein messbarer Effekt des Prüfmedikaments im Rahmen der Studiendauer war hier daher nicht zu erwarten, so dass dieser aus unserer Sicht Wert nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. Dies spiegelt sich auch darin wieder, dass Mortalität nur sekundärer Endpunkt der Studie war.</p>	
<p>Anmerkung zu: <i>„Der Endpunkt FEV1 % wird nicht als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. Die Surrogatvalidität des FEV1 % wird in den vom pU zitierten Quellen [14-18] nicht vorgebracht (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).“</i> Die Surrogatvalidität der FEV1 wird durchaus kontrovers diskutiert. Wichtige rezente Studien, die die Surrogatvalidität der FEV1 aufzeigen, wurden leider nicht berücksichtigt. So konnten z. B. Aaron et al.⁸ 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 vorherzusagen⁹. Auch ältere Untersuchungen, aus dem gleichen Zeitraum, aus dem die meisten der vom IQWiG herangezogenen Studien stammen, zeigen eine hohe Relevanz der FEV1 für den Verlauf der Lungenerkrankung¹⁰. Allerdings ist der FEV1 in der Altersgruppe, die hier in die Prüfung eingeschlossen wurde, sicher nachrangig, da diese Patienten mehrheitlich normale FEV1-Werte aufweisen (s. hierzu</p>	<p>Es zeigen sich in der Studie sowohl für die absolute als auch für die relative Veränderung des FEV₁ % positive Ergebnisse zugunsten von Lumacaftor/lvacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie.</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁ %. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auch Anmerkungen zu LCI2,5).	
<p>Anmerkung zu: „Lungenfunktion mittels LCI2,5: nicht eingeschlossen“ und dazu folgende Textabschnitte.</p> <p>Wenngleich ich der Argumentation des IQWiG, dass der LCI 2,5 als Surrogatparameter für Exazerbationen nicht hinreichend validiert ist, folgen kann, so müssen bei der Bewertung des LCI 2,5 als primärer Endpunktparameter weitere wissenschaftliche und klinische Aspekte berücksichtigt werden.</p> <p>Aus klinischer Sicht, wird die Veränderung des LCI zu keiner vom Patienten „spürbaren“ Veränderung führen, wie dies das IQWiG fordert. Dies gilt jedoch auch für andere Lungenfunktionsparameter, wie die FEV1. Die fehlende „spürbare“ Veränderung ergibt sich aus dem generell guten Gesundheitszustand von Patienten mit Mukoviszidose in Deutschland, wie bereits oben adressiert.</p> <p>Patienten im für die Prüfung relevanten Alter haben gemäß Berichtsband 2016 des Muko e.V. eine mediane FEV1 zwischen 99 und 105%³. Der LCI ist im deutschen Berichtsband bisher nicht erfasst, internationale Studien zeigen, dass in dieser Altersgruppe bei Einschlusskriterium $ppFEV1 \geq 70\%$ diesem Alter Werte zwischen 6 und 9 erwartbar sind^{11,12}. Selbst, wenn man Veränderungen der LCI 2,5 durch ein Prüfmedikament um das Doppelte der der Messmethode eigenen Variabilität von 16%¹¹ fordert, ergibt sich aus diesen Zahlen, dass diese Veränderung von Patienten nicht „spürbar verändert“ erlebt, wie dies das IQWiG fordert.</p> <p>Dass der LCI 2,5 dennoch klinische Relevanz besitzt, zeigt sich auch darin, dass in vielen pädiatrischen CF Zentrum die Lungenfunktion von Kindern zwischen 3 und 12 Jahren zunehmend mit dem LCI 2,5 evaluiert wird. Eine Verbesserung der FEV1 durch eine Intervention, die zu FEV1 Messwerten oberhalb der gesunden Vergleichspopulation führen würde (s. hierzu durchschnittliche FEV1-Werte aus dem deutschen Mukoviszidoseregisterberichtsband im vorhergehenden Absatz), ist in dieser</p>	<p>Der LCI_{2,5} wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCI_{2,5} ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI_{2,5} zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCI_{2,5} als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Da jedoch Langzeitdaten für den LCI_{2,5} fehlen, ist die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, eingeschränkt.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Alterspopulation nur bei einer Minderheit der Patienten zu erzielen. Wir und auch andere pädiatrische CF-Zentren nutzen den LC2,5 daher zur Therapiesteuerung, da er sensitiver als andere Lungenfunktionsparameter Veränderungen erfasst und eine gute Korrelation mit strukturellen Lungenveränderungen aufweist, die prognostisch bedeutsam sind ^{12, 13}.</p> <p>Wissenschaftlich belegen die die vom pU zitierten Studien sehr wohl die prognostische Relevanz des LCI 2,5. Dies hat dazu geführt, dass internationale Fachgesellschaften den LCI 2,5 als geeigneten Parameter einstufen, um den Einfluss von Interventionen auf die Lungenfunktion als zentralen Verlaufparameter bei Mukoviszidose bei Patienten mit wenig fortgeschrittenem und/oder milden Verlauf der Mukoviszidose, in klinischen Studien zu überprüfen ¹². Dieser Einschätzung war der pU gefolgt und hierfür erfolgte die statistische Berechnung der zu rekrutierenden Patienten.</p>	
<p>Anmerkung zu: <i>„Schweißchloridkonzentration: nicht eingeschlossen Der pU schreibt dem Endpunkt Schweißchloridkonzentration eine unterstützende Rolle zur Beurteilung des Effekts von Lumacaftor/Ivacaftor auf die Funktion des CFTR-Gens zu. Der Endpunkt Schweißchloridkonzentration ist ein von den Patientinnen und Patienten nicht spürbarer Laborparameter und wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingestuft.“</i></p> <p>Verbesserungen des Basisdefekt sind wissenschaftlich gesehen von hoher klinischer Relevanz, auch, wenn sie für den Patienten nicht „spürbar“ sind. Neuere Untersuchungen zeigen dass die Höhe des Schweißchlorids eine signifikante Korrelation mit der Mortalität für den in dieser Prüfung eingeschlossenen Genotyp dF508/dF508 ¹⁴ zeigt, so dass bei einer Verbesserung vom 20 mmol/l von einer verbesserten Funktion des CFTR-Proteins auszugehen ist, die sich langfristig, in einer reduzierten Mortalität widerspiegeln wird.</p> <p>Auch neuesten pU-unabhängige Untersuchungen des Prüfpräparats bei</p>	<p>Der Zusatznutzen wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität festgestellt.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten ≥ 12 Jahre zeigten, dass ca. 2/3 aller Patienten ein Ansprechen auf das Prüfpräparat zeigten, gemessen durch verschiedene Biomarker für die CFTR-Proteinfunktion¹⁵. Aufgrund der Wirkweise des Prüfpräparats ist nicht davon auszugehen, dass dieser große Anteil von Patienten, die eine Besserung in der CFTR-Funktion zeigen, bei der in der hier bewerteten Prüfung eingeschlossenen Altersgruppe geringer ist. Die vorausgegangenen Zulassungsstudien des Prüfpräparats für Patienten ≥ 12 Jahre konnten einen Abfall der Schweisschloridmenge in der in dieser Studie berichteten Größenordnung nicht zeigen, so dass sogar wahrscheinlich scheint, dass die Verbesserung des Basisdefekts bei Patienten < 12 Jahre eher höher liegt, als bei älteren Patienten.</p>	
<p>Anmerkung: zu „Auf Basis vorgelegter Studienunterlagen lässt sich zudem nicht prüfen, ob die Physiotherapie, die ebenfalls vom Konzept der symptomatischen Therapie umfasst ist, durchgeführt wurde. Angaben zu diätetischen Maßnahmen finden sich im Dossier des pU ebenfalls nicht.“</p> <p>Physiotherapie und diätetische Maßnahmen gehören nach nationalen und internationalen Leitlinien^{16, 17} zu den Standardmaßnahmen bei der Behandlung aller Patienten mit Mukoviszidose. Diejenigen CF-Zentren, die an der klinischen Prüfung des Prüfmedikaments teilnahmen, sind zertifizierte CF-Zentren (www.muko.info/angebote/qualitaetsmanagement/zertifizierung/), die sich im Rahmen des Zertifizierungsverfahrens verpflichten, Leitlinien zur Behandlung zu folgen. Diese Leitlinienadhärenz wird in den Zertifizierungsverfahren überprüft, so dass davon auszugehen ist, dass die üblichen Therapieverfahren inklusive Physiotherapie und diätetische Maßnahmen in diesen Prüfzentren gemäß Leitlinien maximal umgesetzt werden.</p> <p>Im Berichtsband der Mukoviszidose Selbsthilfe 2016 erhalten nahezu alle Patienten der geprüften Altersgruppe Pankreasenzyme, sowie 50% unterstützende Ernährungstherapie bei Untergewicht³. Da Patientendaten der Prüfzentren in das Register eingehen, stellen diese Zahlen einen weiteren</p>	<p>Die Mehrheit der Kinder (etwa 87 %) erhielt bereits zu Studienbeginn eine physiotherapeutische Behandlung. Der Anteil blieb im Studienverlauf weitestgehend konstant (ca. 85 %).</p> <p>Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers waren die Kinder bereits vor Studieneinschluss ernährungstechnisch stabil eingestellt, was auch durch die Einschlusskriterien der Studie gewährleistet wurde.</p> <p>Zusammenfassend weisen die im Dossier und die nachträglich im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereichten Daten zur Therapieintensivierung darauf hin, dass die Basistherapie der Studie 109 eine hinreichende Umsetzung der bestmöglichen symptomatischen Therapie, im Sinne der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie, darstellt. Die Studie wird somit für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beleg für die Compliance mit der in Leitlinien geforderten diätetischen Maßnahmen dar.</p> <p><i>Die Aufführung nicht-medikamentöser Therapiebestandteile ist nicht geforderter Bestandteil klinischer Prüfungen, wie dies für medikamentöse Therapien erfolgt. Somit werden nicht-medikamentöse Bestandteile der Therapie in klinischen Prüfungen üblicherweise nicht erfasst. So wird auch bei Prüfung von Medikamenten zur Behandlung von Diabetes oder Hypertonus Maßnahmen der Gewichtsreduktion oder körperlicher Bewegung ebenfalls nicht abgefragt, obwohl diese Bestandteil internationaler Therapieempfehlung sind i.S. von „best practice“, die umgesetzt sein sollte, bevor erweiterte medikamentöse Therapiemaßnahmen eingesetzt oder evaluiert werden ^{18, 19}. Zur Verbesserung der Nutzenbeurteilung wäre dies sicher wünschenswert, entspricht aber aktuell nicht dem Standard klinischer Prüfungen.</i></p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Die Therapie von Mukoviszidosepatienten, im Alter derjenigen Kinder, die in die Prüfung eingeschlossen wurden, ist eine präventive Therapie, wie sie für viele Therapien im Kindesalter erfreulicherweise inzwischen Standard ist, auch jenseits der Mukoviszidose. Wir als Behandler, müssen in diesem Lebensalter glücklicherweise kaum noch symptomatisch therapieren sondern therapieren präventiv, um den Krankheitsverlauf zu verzögern. Internationale Register belegen jedoch den leider bisher noch immer progredienten Krankheitsverlauf, der inzwischen jenseits des Kindes- und Jugendalters zu pulmonaler Insuffizienz und Versterben führt. Die in dieser Prüfung untersuchte Patientenpopulation von Patienten mit der homozygoten dF508/dF508 Mutation, weisen dabei einen klassischen Verlauf mit insbesondere in der Pubertät rasch progredientem Krankheitsverlauf und progressiver pulmonaler Insuffizienz jenseits des 25. Lebensjahres auf.</p> <p>Als Behandler wirken wir bei Patienten vor der Pubertät Verschlechterungen entgegen. Verbesserungen vieler Surrogatparameter sind in dieser Altersgruppe zunehmend schwer zu erfassen, da die Patientenwerte in dieser Altersklasse sich auf hohem Niveau und z. T. vergleichbar zu gesunden Kindern befinden und daher weitere Zuwächse kaum zu erzielen sind¹.</p> <p>Dabei sind wir auf Surrogatparameter angewiesen, die entweder den Basisdefekt funktionell beleuchten, wie dies der Schweisstest kann oder</p>	<p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren ist die Erkrankungsprogression und entsprechend die Organschädigung noch nicht so weit fortgeschritten. Es zeigt sich in der Praxis, dass die Lebensqualität bei diesen Kindern weitgehend gut bis annähernd normal ist, und dass keine hohe Exazerbationsrate in dieser Patientenpopulation vorliegt. Da das Ziel einer Therapie bei dieser jungen Patientengruppe die Verlangsamung der Erkrankungsprogression ist, wird der Endpunkt LCl_{2,5} als diagnostischer und möglicher prognostischer Parameter zur klinischen Messung des Krankheitsverlaufes im Frühstadium der zystischen Fibrose angesehen.</p> <p>Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung wird bei der Bewertung des Zusatznutzens bei der vorliegenden Patientenpopulation, bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, dem Therapieziel der Verlangsamung der Progression besondere Bedeutung zugemessen. Zudem ist zu berücksichtigen, dass bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen in der vorliegenden Indikation ein Vorteil für Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen gezeigt werden konnte. Aufgrund der weitgehend fehlenden Symptomatik bei den Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren erscheint es schwierig, diesen Vorteil</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wichtige klinische Funktionsparameter evaluieren, wie dies Lungenfunktionsuntersuchungen können.</p> <p>Aus klinisch und wissenschaftlicher Sicht sehen wir den Zusatznutzen von Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor) bei den 6-11-jährigen dF508 homozygoten Patienten durch die Effekte auf die LCI 2,5 als primären Endpunkt, für den die Prüfung hinreichend gepowert war, unterstützt durch die signifikanten Effekte der Prüfsubstanz auf die Surrogatparameter Schweißstest und gastrointestinale Symptome, gemessen durch den CFQ als ausreichend belegt an. Für Details zur klinischen und wissenschaftlichen Wertigkeit dieser Surrogatparameters, s. weiter oben „allgemeine Anmerkungen“.</p> <p>Inwiefern bei jedem einzelnen Patienten tatsächlich Effekte von Orkambi eintreten, bleibt schwierig zu beurteilen. Ähnlich, wie in der Zulassungsstudie für die Patienten ≥ 12 Jahre und der einzigen Studie, die die elektrophysiologischen Surrogatparameter umfassend evaluierte¹⁵, zeigte sich auch in der hier zu beurteilenden Prüfung und auch in unserer persönlichen Erfahrung mit Patienten, die in diese Studien eingeschlossen waren, aber auch Patienten, die das Prüfmedikament unabhängig von diesen Studien erhalten, eine große Heterogenität des Ansprechens einzelner Patienten. Hier könnte aus unserer Sicht, eine Nutzenbewertung nach einem festgelegten Zeitpunkt nach Beginn der Therapie mit dem Prüfmedikament Klarheit schaffen, welche Patienten das Medikament langfristig erhalten sollten und bei welchen Patienten eine Beendigung der Therapie erwogen werden sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Wir schlagen daher eine Änderung in „Der Zusatznutzen von Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor) bei 6-11-jährigen dF508 homozygoten CF-</p>	<p>zu zeigen. Aus Sicht des G-BA kann diesbezüglich der Lungenfunktionsparameter LCI_{2,5} für die Ableitung eines Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab 6 Jahren im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie herangezogen werden.</p> <p>In Anbetracht der dargelegten Unsicherheiten und der Limitationen in der Beurteilung der unmittelbaren Bedeutung des festgestellten Effektes, lässt sich das Ausmaß des Vorteils für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten ist durch die Effekte auf die LCI 2,5 als primären Endpunkt unterstützt durch die signifikanten Effekte der Prüfsubstanz auf die Surrogatparameter Schweißtest und gastrointestinale Symptome, gemessen durch den CFQ belegt.</p> <p>Die Entwicklung eines Bewertungsscores, um den individuellen Zusatznutzen von Orkambi für jeden einzelnen Patienten nach einem vorgegebenen Zeitpunkt nach Beginn einer Therapie mit Orkambi zu beurteilen, sollte von einschlägigen nationalen Fachgesellschaften unter Einbeziehung von Patientenorganisationen unterstützt werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Stanojevic S and Ratjen F. Physiologic endpoints for clinical studies for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016; 15: 416-23.
2. Grasemann H and Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2013; 1: 148-57.
3. Nährlich L, Bergmann, I, Burkhardt, M, Buss, E, Deiters, S, Dittrich, AM, Ellemunter H, Hebestreit, H, Nitsche, N, Sextro, W, Smachny, C, Staab, D, Sutharsan, S, Wiedemann, B. Berichtsband Mukoviszidose 2016. In: Nährlich L, Burkhardt, M, Wiese, B, (ed.). *Berichtsband dt Mukoviszidoseregister*. Bonn: Mukoviszidose e.V. & Mukoviszidose Institut gGmbH, 2016.
4. 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.
5. 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.
6. Goss CH and Quittner AL. Patient-reported outcomes in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2007; 4: 378-86.
7. Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihara J and Montgomery AB. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Chest*. 2009; 135: 1610-8.
8. 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.
9. 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.
10. VanDevanter DR, Wagener JS, Pasta DJ, et al. Pulmonary outcome prediction (POP) tools for cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45: 1156-66.
11. Svedberg M, Gustafsson PM, Robinson PD, Rosberg M and Lindblad A. Variability of lung clearance index in clinically stable cystic fibrosis lung disease in school age children. *J Cyst Fibros*. 2018; 17: 236-41.
12. 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.
13. Ramsey KA, Rosenow T, Turkovic L, et al. Lung Clearance Index and Structural Lung Disease on Computed Tomography in Early Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193: 60-7.
14. Espel JC, Palac HL, Bharat A, et al. The relationship between sweat chloride levels and mortality in cystic fibrosis varies by individual genotype. *J Cyst Fibros*. 2018; 17: 34-42.
15. Graeber SY, Dopfer C, Naehrlich L, et al. Effects of Lumacaftor/Ivacaftor Therapy on CFTR Function in Phe508del Homozygous Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018.
16. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014; 13 Suppl 1: S23-42.
17. Castellani C, Conway S, Smyth AR, Stern M and Elborn JS. Standards of Care for Cystic Fibrosis ten years later. *J Cyst Fibros*. 2014; 13 Suppl 1: S1-2.
18. Authors/Task Force M, Ryden L, Grant PJ, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013; 34: 3035-87.
19. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31: 1281-357.

5.7 Stellungnahme: Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Datum	22. Mai 2018
Stellungnahme zu	Stellungnahme zu Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi)
Stellungnahme von	Stellungnahme von Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG schreibt unter Punkt 1.1, Seite 1 (Hintergrund): „Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinischfachlichen Fragen) vorgesehen.(...) Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.“</p> <p>Hier ist nicht aufgeführt, welche „Fachgesellschaften“ um eine Expertenmeinung angefragt wurden. Die Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie (GPP) hat als wissenschaftliche Fachgesellschaft keinerlei Anfragen erhalten, um eine Stellungnahme abzugeben bzw. einen Sachverständigen zu benennen.</p> <p>Die Formulierung, dass keine externen Sachverständige identifiziert werden konnten, weckt auf dem Hintergrund fehlender Anfragen aus Sicht der GPP erhebliche Zweifel an einem ernsthaften Bemühen, tatsächlich Sachverständige aus dem Bereich der Pädiatrischen Pneumologie mit zu involvieren.</p>	<p>Die Anmerkungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Seite 6: „Zusammenfassend ist unsicher, ob die in der Studie VX14-809-109 eingesetzte Begleitbehandlung eine ausreichende bestmögliche symptomatische Therapie im Sinne der zweckmäßigen</p>	<p>Aus den vorgelegten Daten im Dossier sowie aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten geht hervor, dass die Kinder zum Studieneinschluss und im Studienverlauf eine umfassende</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie darstellt.“ Das IQWiG bezweifelt hier, dass die „bestmögliche symptomatische Therapie“ im Rahmen der klinischen Studie tatsächlich konsequent umgesetzt wurde. Hierzu stellen wir fest: Die symptomatische Standard-Therapie der CF umfasst ein multimodales Herangehen, wie im Text dargestellt. Die Standard-Therapie ist in hohem Maße zeitaufwändig. Gerade in der Altersgruppe der 2-6 –jährigen Kinder ist aufgrund einer fehlenden Krankheitseinsicht eine vollständige Therapieadhärenz in der vom Behandler verordneten Intensität nur theoretisch möglich. Ein erheblicher Zusatznutzen würde also bestehen, wenn eine medikamentöse Therapie, die einfach und regelmäßig anwendbar ist, ein umfangreiches multimodales Therapiekonzept zumindest in Teilen ersetzen könnte. Tabelle 9 auf Seite 16 macht deutlich, wie umfangreich die Begleitmedikation bei den CF-Patienten in der zu Grunde gelegten klinischen Studie war – hier sind 20 (!) Medikamente aufgelistet für Kinder der Altersgruppe 2 – 6 Jahre! Aus unserer Sicht ist es daher nicht statthaft, aus einer fehlenden Information über die optimale Durchführung der „bestmögliche symptomatische Therapie“ ein „Verzerrungspotential“ der Studienergebnisse abzuleiten.</p>	<p>medikamentöse symptomatische Therapie erhielten, die u. a. Dornase alfa, Natriumchlorid, Pankreatin und Salbutamol sowie Antibiotika, Nahrungsergänzungsmittel bzw. Vitaminpräparate und Kortikosteroide beinhaltete. Insgesamt ist davon auszugehen, dass zumindest eine angemessene (stabile) Basistherapie mit Mukolytika und Pankreasenzymen erfolgte. Bei etwa 74 % der Kinder im Lumacaftor/lvacaftor-Arm und bei etwa 82 % im Kontrollarm wurde ein systemisch wirksames Antibiotikum als antibiotische Therapieanpassung im Studienverlauf neu begonnen. Zu Studienbeginn bestand bei ca. 38,9 % der Kinder im Lumacaftor/lvacaftor-Arm und bei etwa 54,4 % im Kontrollarm bereits eine Antibiotikabehandlung.</p> <p>Die Mehrheit der Kinder (etwa 87 %) erhielt bereits zu Studienbeginn eine physiotherapeutische Behandlung. Der Anteil blieb im Studienverlauf weitestgehend konstant (ca. 85 %).</p> <p>Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers waren die Kinder bereits vor Studieneinschluss ernährungstechnisch stabil eingestellt, was auch durch die Einschlusskriterien der Studie gewährleistet wurde.</p> <p>Zusammenfassend weisen die im Dossier und die nachträglich im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereichten Daten zur Therapieintensivierung darauf hin, dass die Basistherapie der Studie 109 eine hinreichende Umsetzung der bestmöglichen symptomatischen Therapie, im Sinne der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie, darstellt. Die Studie wird somit für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten placebo-kontrollierten Phase-3-Studie 109. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird bis auf zwei Ausnahmen als niedrig eingestuft. Die Endpunkte zur Symptomatik und zur</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die anhand der Patientenversion des CFQ-R Fragebogen ermittelt wurden, weisen ein hohes Verzerrungspotential auf. Grund dafür ist, dass in beiden Therapiearmen für etwa 25 % der Kinder Werte zu allen Erhebungszeitpunkten vor Woche 24, einschließlich zu Baseline, fehlen. Zudem ist die Dauer der Studie von 24 Wochen bei relativ symptomarmen Kindern unter optimierter CF-Therapie zu kurz, um einen Vorteil bei pulmonalen Exazerbationen zu zeigen. Auf Basis der genannten Unsicherheiten kommt der G-BA zu dem Schluss, dass als Aussagesicherheit maximal ein Anhaltspunkt ableitbar ist</p>
<p>Das IQWiG trägt insgesamt den Limitationen einer „bestmögliche symptomatische Therapie“ nicht ausreichend Rechnung. Die Machbarkeit und Umsetzbarkeit der aktuell „bestmögliche symptomatische Therapie“ müsste aus Sicht der GPP kritisch diskutiert werden.</p>	<p>Auf Basis der Daten im Dossier und der von pharmazeutischem Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingereichten Informationen kann davon ausgegangen werden, dass die Basistherapie der Studie 109 einer hinreichenden Umsetzung der bestmöglichen symptomatischen Therapie, im Sinne der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, entspricht.</p>
<p>S.6: „Während der Studie ist kein Kind verstorben. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“ Hierzu stellen wir fest: Die Mortalität der CF in der Altersgruppe 2-6 Jahren ist in Deutschland erfreulicherweise sehr niedrig. Die Mortalität ist kein geeigneter Endpunkt, um den Zusatznutzen von Ivacaftor/Lumacaftor zu beurteilen.</p>	<p>In der Studie traten keine Todesfälle auf. Für die Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegen aus der Studie 109 Ergebnisse zu Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p>
<p>Die Ergebnisse aus der klinischen Studie zum primären Endpunkt Lung Clearance Index (LCI) werden vom IQWiG nicht gewürdigt. An dieser Stelle wäre es wünschenswert gewesen, Experten aus der</p>	<p>Aufgrund der Besonderheit, dass die hier zu betrachtende junge Patientenpopulation kaum Symptome aufweist, und sich somit Veränderungen im Krankheitsverlauf nur sehr eingeschränkt erfassen</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pädiatrischen Pneumologie zu befragen, die den Stellenwert und die Bedeutung des LCI in dieser Altersgruppe hätten deutlich machen können. Eine entsprechende Anfrage wäre durch uns jederzeit und gerne beantwortet worden, und entsprechende Experten wären genannt worden.</p> <p>Der LCI ist die am häufigsten berichtete Messgröße des Mehratemzug-Gasauswaschtests („multiple breath washout“, MBW) und erfasst als globaler Marker Verteilungsstörungen der Ventilation. Er ist bereits im Säuglingsalter messbar und zeigt im Gegensatz zu herkömmlichen Lungenfunktionsmessungen eine hohe Sensitivität für frühe pulmonale Veränderungen. Für CF-Patienten ist bekannt, dass sich schon früh Veränderungen des LCI objektivieren lassen, die mit Veränderungen in bildgebenden Verfahren (MRT Thorax) korrespondieren.</p> <p>LCI-Auffälligkeiten treten auf, bevor entsprechende Veränderungen z.B. der Ein-Sekunden-Kapazität (FEV1) messbar sind oder klinische Symptome berichtet werden.</p> <p>Für Kinder in der Altersgruppe 2-6 Jahre müssen sensitive Endpunkte definiert und in der Bewertung berücksichtigt werden. Den Besonderheiten dieser Altersgruppe trägt das IQWiG in keinerlei Hinsicht Rechnung.</p> <p>Stattdessen fokussiert das IQWiG auf sogenannte „patientenrelevante“ Endpunkte wie Exazerbationen, Symptomatik und Lebensqualität.</p> <p>Für signifikante Veränderungen, wie gastrointestinale Symptome, schreibt das IQWiG: „In der Domäne gastrointestinale Symptome des CFQ-R (Patientenversion) zeigt sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumacaftor/lvacaftor. Das Konfidenzintervall für Hedges' g liegt jedoch nicht vollständig</p>	<p>lassen, wird der Parameter $LCI_{2,5}$ aufgrund seiner klinischen Bedeutung zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose im Rahmen der Behandlung dieser Patientengruppe zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Es zeigt sich für den Endpunkt $LCI_{2,5}$ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumacaftor/lvacaftor. Aufgrund der Unsicherheit, die mit diesem Endpunkt verbunden ist, lässt sich der Zusatznutzen von Lumacaftor/lvacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie nicht quantifizieren.</p> <p>Die Lebensqualität wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen Lebensqualitäts-instruments CFQ-R unter Verwendung zweier Versionen (Patientenversion und ergänzend in der Eltern/Betreuer-Version) erfasst. Bei dem CFQ-R handelt es sich um einen Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten (sog. „patient-reported outcome, PRO“) bzw. deren Beurteilung durch Eltern oder Betreuer misst. Bei der Selbstbeurteilung in der Patientenversion zeigt sich in einzelnen für die über den Studienverlauf gemittelte Differenz keine statistisch signifikante Verbesserung unter Lumacaftor/lvacaftor im Vergleich zur Kontrollgruppe.</p> <p>Insgesamt kann für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R in der Patientenversion kein Zusatznutzen von Lumacaftor/lvacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt klinisch relevant ist. Auch die Aussage zum Irrelevanzbereich von Konfidenzintervallen lässt die Besonderheiten pädiatrischer Patienten in der Altersgruppe 2-6 Jahre unberücksichtigt.</p>	
<p>Seite 9: „Zusammenfassend gibt es für die Kinder mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der bestmöglichen symptomatischen Therapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“ Diese Aussage ist aus Sicht der GPP sachlich falsch. Das IQWiG berücksichtigt nicht, dass es sich bei Lumacaftor/Ivacaftor um ein völlig neuartiges, kausales Therapieprinzip in der Behandlung der CF-Patienten handelt. Insbesondere werden die altersspezifischen Besonderheiten in bei 2-6-jährigen CF-Patienten nicht ausreichend Rechnung getragen. Für eine altersentsprechende Bewertung eines Zusatznutzens müssen validierte und sensitive Parameter herangezogen werden wie z.B. der LCI. Irrelevanzbereiche von Konfidenzintervalle müssen altersadaptiert definiert und interpretiert werden. Sogenannte „patientenrelevante“ Endpunkte wie Morbidität und Symptomatik sind in dieser Altersgruppe mit Zurückhaltung zu interpretieren.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie bei Patienten von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, legte der pharmazeutische Unternehmer die Studie 109 vor. Zusammengenommen stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, aufgrund der beschriebenen Unsicherheit beim Endpunkt LCI_{2,5} in Bezug auf die derzeitige wissenschaftliche Evidenz zur Validität, maximal einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren fest.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Seite 9: „Zusammenfassend gibt es für die Kinder mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der bestmöglichen symptomatischen Therapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: „Zusammenfassend gibt es für die Kinder mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, Hinweise auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der bestmöglichen symptomatischen Therapie.“</p>	

Literaturverzeichnis

[Practicability of nitrogen multiple-breath washout measurements in a pediatric cystic fibrosis outpatient setting.](#)

Singer F, Kieninger E, Abbas C, Yasmine S, **Fuchs O**, Proietti E, Regamey N, Casaulta C, Frey U, Latzin P.

Pediatr Pulmonol. 2013 Aug;48(8):739-46. doi: 10.1002/ppul.22651. Epub 2012 Aug 8.

[Long-term course of lung clearance index between infancy and school-age in cystic fibrosis subjects.](#)

Kieninger E, Singer F, **Fuchs O**, Abbas C, Frey U, Regamey N, Casaulta C, Latzin P.

J Cyst Fibros. 2011 Dec;10(6):487-90. doi: 10.1016/j.jcf.2011.07.006. Epub 2011 Aug 10.

[Three-center feasibility of lung clearance index in infants and preschool children with cystic fibrosis and other lung diseases.](#)

Stahl M, Graeber SY, Joachim C, Barth S, Ricklefs I, Diekmann G, Kopp MV, Naehrlich L, Mall MA.

J Cyst Fibros. 2018 Mar;17(2):249-255. doi: 10.1016/j.jcf.2017.08.001. Epub 2017 Aug 12.

[Non-contrast enhanced magnetic resonance imaging detects mosaic signal intensity in early cystic fibrosis lung disease.](#)

Leutz-Schmidt P, **Stahl M**, Sommerburg O, Eichinger M, Puderbach MU, Schenk JP, Alrajab A, Triphan SMF, Kauczor HU, Mall MA, Wielpütz MO.

Eur J Radiol. 2018 Apr;101:178-183. doi: 10.1016/j.ejrad.2018.02.023. Epub 2018 Feb 21.

[Multiple-Breath Washout as a Lung Function Test in Cystic Fibrosis. A Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report.](#)

Subbarao P, Milla C, Aurora P, Davies JC, Davis SD, Hall GL, Heltshe S, Latzin P, Lindblad A, Pittman JE, Robinson PD, Rosenfeld M, Singer F, Starner TD, Ratjen F, Morgan W.

Ann Am Thorac Soc. 2015 Jun;12(6):932-9. doi: 10.1513/AnnalsATS.201501-021FR.

[Comparison of Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis.](#)

Stahl M, Wielpütz MO, Graeber SY, Joachim C, Sommerburg O, Kauczor HU, Puderbach M, Eichinger M, Mall MA.

Am J Respir Crit Care Med. 2017 Feb 1;195(3):349-359. doi: 10.1164/rccm.201604-0893OC.

[Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout versus raised volume tests.](#)

Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H, Hülskamp G, Bush A, Carr SB, Castle R, Hoo AF, Price J, Ranganathan S, Stroobant J, Wade A, Wallis C, Wyatt H, Stocks J; London Cystic Fibrosis Collaboration.

Thorax. 2007 Apr;62(4):341-7. Epub 2006 Nov 22.

[Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis. A pilot study using inhaled hypertonic saline.](#)

Subbarao P, Stanojevic S, Brown M, Jensen R, Rosenfeld M, Davis S, Brumback L, Gustafsson P, Ratjen F.

Am J Respir Crit Care Med. 2013 Aug 15;188(4):456-60. doi: 10.1164/rccm.201302-0219OC.

[Determining presence of lung disease in young children with cystic fibrosis: lung clearance index, oxygen saturation and cough frequency.](#)

Bakker EM, van der Meijden JC, Nieuwhof EM, Hop WC, Tiddens HA.

J Cyst Fibros. 2012 May;11(3):223-30. doi: 10.1016/j.jcf.2011.12.003. Epub 2012 Jan 23.

Für die Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie:

Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Kopp

Präsident der Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V.

Christine Mewes

Robert-Koch-Platz 9 | 10115 Berlin | Tel: 030-293 64 096

Fax: 030-293 62 702 | gpp@pneumologie.de | <http://www.paediatrische-pneumologie.eu>

Sekretariat Lübeck: Katja Berg

Telefon:

0049

(0)451/5004299

5.8 Stellungnahme: Dr. Olaf Eickmeier (Vorstand AGAM)

Datum	22. Mai 2018
Stellungnahme zu	Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)
Stellungnahme von	<p>Dr. med. Olaf Eickmeier Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Frankfurt a.M. Johann Wolfgang Goethe-Universität Allergologie, Pneumologie & Mukoviszidose Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt/Main olaf.eickmeier@kgu.de</p> <p>Für den Vorstand der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V.</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Olaf Eickmeier (Vorstand AGAM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Die in der klinischen Versorgung und klinischen Forschung mit der Mukoviszidose befassten Ärzte widersprechen hiermit dem Gutachten des IQWiG, das dem CFTR-Modulator Orkambi® in der Altersgruppe der 6-11-jährigen CF Patienten generell einen Zusatznutzen abspricht. Aufgrund unserer klinischen Erfahrung mit Orkambi® in der Altersgruppe ≥ 12 Jahre, aufgrund unserer klinischen Erfahrung in der Altersgruppe 6- 11 Jahre innerhalb der diskutierten Studie und ihrer Roll-Over Studie, aber auch aufgrund des Einsatzes des Medikamentes nach Zulassung in dieser Altersgruppe möchten wir unseren Widerspruch zur Auffassung des IQWiG näher erläutern und im Folgenden einige Punkte der IQWiG-Bewertung aufgreifen.</i></p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Anmerkung zu:</p> <p>„Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Olaf Eickmeier (Vorstand AGAM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.“</p> <p>Kommentar:</p> <p><i>Dies verwundert sehr. Sowohl die Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP), aber auch die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukovizidose e.V. und die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte (AGAM) im Mukoviszidose e.V. verfügen über eine exzellente wissenschaftliche und klinische Expertise mit ausgezeichneten Klinikern und Wissenschaftlern. Ich bin mir sehr sicher, dass sich ein(e) geeignete(r) Gutachter/in gefunden hätte.</i></p>	
<p>Anmerkung zu:</p> <p>„Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen,</p>	<p>Es können keine Angaben zu den von IQWiG angefragten Betroffenen bzw. Patientenorganisationen gemacht werden.</p>

Stellungnehmer: Dr. Olaf Eickmeier (Vorstand AGAM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.“</p> <p><i>Kommentar:</i></p> <p><i>Welche Patientenorganisationen (Plural) und Patienten/ Eltern wurden denn befragt? Ich konnte im Dossier den Mukoviszidose e.V. identifizieren, aber keine Patienten/ Betroffenen. Sind Eltern der Teilnehmer/innen an den Studien befragt worden? Die Studie ist ja in eine Roll-Over Phase gegangen. D.h. die Patienten, die vorher auf Placebo waren, haben dann ebenfalls Verum erhalten. Sind Eltern befragt worden, deren Kinder (6- 11 J) Orkambi® einnehmen?</i></p>	
<p>Anmerkung zu:</p> <p>Auf Basis vorgelegter Studienunterlagen lässt sich zudem nicht prüfen, ob die Physiotherapie, die ebenfalls vom Konzept der symptomatischen Therapie umfasst ist, durchgeführt wurde. Angaben zu diätetischen Maßnahmen finden sich im Dossier des pU ebenfalls nicht.</p> <p>und</p> <p>Zusammenfassend ist unsicher, ob die in der Studie VX14-809-109 eingesetzte Begleitbehandlung eine ausreichende bestmögliche symptomatische Therapie im Sinne der zweckmäßigen</p>	<p>Die Mehrheit der Kinder (etwa 87 %) erhielt bereits zu Studienbeginn eine physiotherapeutische Behandlung. Der Anteil blieb im Studienverlauf weitestgehend konstant (ca. 85 %).</p> <p>Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers waren die Kinder bereits vor Studieneinschluss ernährungstechnisch stabil eingestellt, was auch durch die Einschlusskriterien der Studie gewährleistet wurde.</p> <p>Zusammenfassend weisen die im Dossier und die nachträglich im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereichten Daten zur Therapieintensivierung darauf hin, dass die Basistherapie der Studie 109 eine hinreichende Umsetzung der bestmöglichen symptomatischen</p>

Stellungnehmer: Dr. Olaf Eickmeier (Vorstand AGAM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie darstellt.</p> <p><i>Kommentar:</i></p> <p><i>Das ist nicht korrekt. Die Studie wurde an großen und international renommierten CF Zentren durchgeführt. Diese Zentren sind in exzellenten Studiennetzwerken integriert wie z.B. das ECFS-CTN oder das deutsche Studiennetzwerk CTN-Germany. Hier gibt es „Standards of Care“ und anerkannte Zertifizierungen (z.B. MUKO.zert) durch die entsprechenden Fachgesellschaften (z.B.: GPP, DGP), so dass eine bestmögliche symptomatische Therapie an diesen Zentren sichergestellt ist.</i></p>	<p>Therapie, im Sinne der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie, darstellt. Die Studie wird somit für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
<p><i>Zusammenfassend:</i></p> <p><i>Wir können eine kritische Diskussion der Studiendaten durch das IQWiG nachvollziehen, widersprechen aber der abschließenden Bewertung: „In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte von Lumacaftor/ Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie“. Auch wenn die klinisch tätigen Ärzte eine limitierte Erfahrung mit Lumacaftor/ Ivacaftor (Orkambi®) in der Altersklasse 6- 11 Jahre vorweisen können, so sind aktuell an vielen Zentren in Deutschland CF Patienten in dieser Altersgruppe behandelt (in Studien und außerhalb von Studien). Behandlungserfolge in Bezug auf die</i></p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie bei Patienten von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, legte der pharmazeutische Unternehmer die Studie 109 vor.</p> <p>Zusammengenommen stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, aufgrund der beschriebenen Unsicherheit beim Endpunkt LCl_{2,5} in Bezug auf die derzeitige wissenschaftliche Evidenz zur Validität, maximal einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren fest.</p>

Stellungnehmer: Dr. Olaf Eickmeier (Vorstand AGAM)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Lungenfunktion und den Ernährungszustand sind hier nachweisbar. Es wäre nicht zu verstehen, warum bei einer chronisch fortschreitenden und tödlichen Erkrankung eine Therapie erst zum Einsatz kommen würde, wenn sich Lungenfunktion und Ernährungszustand so verschlechtert haben, dass Therapieeffekte mit Werkzeugen nachweisbar sind, die sich in der Altersklasse 6-11 J nicht bewährt haben. Hier weisen wir auch auf den beträchtlichen Zusatznutzen hin, den Orkambi® in der Altersklasse > 12 Jahre erhalten hat.</i></p> <p><i>Wir empfehlen dem GBA der Dossierbewertung des IQWiG nicht zu folgen.</i></p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 8 und S. 43	<p>Anmerkung zu:</p> <p>„In der Gesamtschau ergeben sich weder positive noch negative Effekte von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie.“</p> <p>und</p> <p>„In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der LCI beziehungsweise LCI 2,5 nicht als patientenrelevant eingestuft. Um anhand der Ergebnisse zum LCI 2,5 konkrete Aussagen zu Exazerbationshäufigkeiten treffen, müsste vorausgesetzt sein, dass der LCI ein validierter Surrogatparameter für diesen Endpunkt ist. Entsprechende Nachweise werden in den vom pU zitierte Quellen [8,11-13] nicht vorgebracht [4] (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4).“</p> <p><i>Kommentar:</i></p> <p>Das ist nicht korrekt. Der primäre Endpunkt der Studie wurde</p>	<p>Der LCI_{2,5} wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCI_{2,5} ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI_{2,5} zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCI_{2,5} als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Da jedoch Langzeitdaten für den LCI_{2,5} fehlen, ist die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, eingeschränkt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erreicht. Dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen fehlen die geeigneten Werkzeuge und die entsprechende Expertise den Lung Clearance Index zu bewerten. Darüber hinaus sind wichtige Studien in der Nutzenbewertung ignoriert worden.</p> <p>z.B.:</p> <p>(1) Stahl M. et al. Comparison of Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Feb 1;195(3):349-359.</p>	

Literaturverzeichnis

Stahl M. et al. Comparison of Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Feb 1;195(3):349-359

5.9 Stellungnahme: Universitätsmedizin Mainz

Datum	22.05.2018
Stellungnahme zu	<i>Stellungnahme zum Nutzen einer Behandlung mit Lumacftor/Ivacaftor bei Kindern ab 6 Jahren mit Mukoviszidose, homozygot für die Mutation p.Phe508del.</i>
Stellungnahme von	<i>Universitätsmedizin Mainz</i>

Stellungnehmer: Universitätsmedizin Mainz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>surface liquid (ASL) erklärt werden, welche zu globalen Störung der mukoziliären Clearance und Akkumulation von zähflüssigem Schleim führt⁴. Die Dysfunktion von CFTR –Kanälen in den bronchialen Epithelzellen verursacht sogenannte <i>mucoïd impactions</i> oder <i>mucus plugging</i>, Prozesse die zuerst zu lokalen Unregelmäßigkeiten der Ventilation und zunehmenden entzündlichen Veränderung der Bronchien, später auch zu fortschreitenden Obstruktion und fibrotischen Umbau der Lungengewebe führen. Entzündliche Reaktion in den Atemwegen, Herabsetzung der lokalen Immunabwehr und die Veränderung des Mikrobioms der Lunge bilden die Grundlage für die chronischen Infektionen mit CF-spezifischen pathogenen Bakterien, welche zur weiteren, häufig irreversiblen Lungengewebsschäden führen⁵. Auch wenn das Monitoring einer Progression der Lungenerkrankung in alltäglichen Praxis vorwiegend die Messung der Spirometrie umfasst, kann diese Methode, mit der Bestimmung des FEV₁ Wertes als etablierten Surrogat- Parameter sowohl für den Verlauf als auch für die therapeutische Intervention bei der zystischen Fibrose, erst ab dem Stadium der vorhandenen Obstruktion der großen Atemwege vom klinischen Nutzen sein. Für die Behandlung der pädiatrischen Patienten bedeutet es häufig, dass erst ab den Alter von 10-12 Jahren pulmonale Veränderungen erfasst werden d.h. nachdem irreversible Schäden der Lungen bereits aufgetreten sind⁶. Wie die Forscher im australischen Projekt AREST CF zeigten können dagegen CF-spezifische Lungenerkrankungen (Entzündungsmarker in der Lungenlavage und strukturelle Auffälligkeiten) bereits in den ersten 3 Lebensmonaten detektiert werden. Weiter verfolgt, zeigten die Kinder mit besonders ausgeprägten Veränderungen in den ersten 2 Jahren eine frühere Einschränkung in der Lungenfunktion im Schulalter. Diese Ergebnisse veranschaulichen die Wichtigkeit der früheren Intervention für den Erhalt der stabilen Lungenfunktion im erwachsenen Alter. Auch</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wenn viele Fortschritte bei diesen Interventionen zur Behandlung der pulmonalen Manifestationen erzielt wurden, können einige Prozesse wie die bronchiale Inflammation, auch unter größten Anstrengung von Seite der Familie und des Patienten (mehrfache Inhalationen und Atemtherapie) nicht konsequent beeinflusst werden. Viele entzündliche Vorgänge sind direkt durch den Defekten CFTR Kanal verursacht und treten bereits vor dem Beginn einer chronischen Infektion auf. Nur eine auf den Basisdefekt (CFTR Chlorid-Kanal) ausgerichtete Therapie könnte auch diese komplexe Vorgänge positiv beeinflussen⁹. Solche Therapien sind nicht nur auf die Behandlung der Lungenerkrankung ausgerichtet, sondern beeinflussen positiv zahlreiche extrapulmonale Manifestationen der Mukoviszidose.</p> <p><u>Extrapulmonale Manifestation der Mukoviszidose:</u></p> <p>Wichtigste extrapulmonale Manifestation im Kindesalter umfassen vor Allem die Verdauungsprozesse, welche bei den schweren Mutationen, wie die Homozygotie für p.Pheu506del, nicht effektiv ablaufen können. Durch die bereits vor der Geburt bestehende exokrine Pankreasinsuffizienz erreichen viele Vorschulkinder trotz der Supplementation mit Pankreasenzymen und fettlöslichen Vitaminen keine ausreichende Gewichtszunahme. Viele junge Patienten leiden unter chronischen Bauchschmerzen und Verdauungsproblemen, welche das Leben der ganzen Familie extrem belasten¹⁰. Diese Symptome finden bereits im frühkindlichen Alter durch die vorhandenen proinflammatorischen Vorgänge statt, welche die Entwicklung des pathologischen Mikrobioms fördern. Zahlreiche Studien belegen die Wichtigkeit sowohl dieser frühkindlichen Darmbesiedlung als auch der gesamten Ernährungssituation der jungen Kinder für die weitere pulmonale Entwicklung und für die CF-assoziierte Morbidität^{11, 12}.</p> <p><u>Möglichkeit der Therapie durch CFTR Modulation in frühkindlichen</u></p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Morbidität zeigen sich bei den Endpunkten „Pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen“, „Symptomatik gemessen über Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)“ und Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Alter:</u></p> <p>Durch die gezielte Beeinflussung der CFTR Funktion mit dem Medikament Lumacaftor/Ivacaftor kann die Verbesserung des mukozilären Clearances (Herstellung des Salz- und Wassertransportes) in den peripheren Atemwegen erreicht werden. Auch wenn solche Verbesserung messtechnisch (Lung Clearance Index abnehmend) als kleine Veränderung erscheint, kann diese durch die Verhinderung der Lungendestruktion großen Einfluss auf die spätere Entwicklung der Lungenfunktion haben¹³. Die Beeinflussung der Inflammation, sowohl lokal als auch systemisch, führt zu Unterbrechung des Teufels - Kreislaufes der Entzündung und chronischen Infektionen¹⁴.</p> <p><u>Bisherige Erfahrungen mit dem Medikament Lumacaftor/Ivacaftor aus dem klinischen Alltag:</u></p> <p>Seit der Zulassung des Medikamentes Lumacaftor/Ivacaftor wurden im unserem Zentrum 20 Patienten mit Lumacaftor /Ivacaftor behandelt. Besonders profitiert von dieser Behandlung haben junge Menschen mit gut erhaltenden Lungenfunktion und leichter oder mäßiger Obstruktion der Atemwege. Auch bei den Patienten mit hochnormaler Lungenfunktion konnten Abnahme der Überblähung der Lunge (FRC pleth. als Hinweis auf s.g. „air trapping“) und die Verbesserung der Flüsse in kleinen Atemwegen beobachtet werden (eigene, nicht publizierte Daten). 4 Patienten mit einer schweren pulmonalen Obstruktion ($FEV_1 < 35\%$ d. Solls) haben aufgrund der respiratorischen Nebenwirkung die Therapie beendet, 1 Patientin aufgrund von Problemen mit der Unregelmäßigkeit der Menstruation. Andere, insbesondere junge Patienten (unter 25 Jahren) haben die Behandlung mit CFTR-Modulatoren sehr gut vertragen. Die globale Verbesserung der Lungenfunktion entsprach den in den Zulassungsstudien veröffentlichten Daten. Besonders interessant für die Langzeit-</p>	<p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren ist die Erkrankungsprogression und entsprechend die Organschädigung noch nicht so weit fortgeschritten. Es zeigt sich in der Praxis, dass die Lebensqualität bei diesen Kindern weitgehend gut bis annähernd normal ist, und dass keine hohe Exazerbationsrate in dieser Patientenpopulation vorliegt. Da das Ziel einer Therapie bei dieser jungen Patientengruppe die Verlangsamung der Erkrankungsprogression ist, wird der Endpunkt LCI_{2,5} als diagnostischer und möglicher prognostischer Parameter zur klinischen Messung des Krankheitsverlaufes im Frühstadium der zystischen Fibrose angesehen.</p> <p>Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung wird bei der Bewertung des Zusatznutzens bei der vorliegenden Patientenpopulation, bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, dem Therapieziel der Verlangsamung der Progression besondere Bedeutung zugemessen. Zudem ist zu berücksichtigen, dass bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen in der vorliegenden Indikation ein Vorteil für Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen gezeigt werden konnte. Aufgrund der weitgehend fehlenden Symptomatik bei den Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren erscheint es schwierig, diesen Vorteil zu zeigen. Aus Sicht des G-BA kann diesbezüglich der Lungenfunktionsparameter LCI_{2,5} für die Ableitung eines Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab 6 Jahren im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie herangezogen werden.</p> <p>In Anbetracht der dargelegten Unsicherheiten und der Limitationen in der Beurteilung der unmittelbaren Bedeutung des festgestellten Effektes, lässt sich das Ausmaß des Vorteils für die Gesamtbewertung</p>

Stellungnehmer: Universitätsmedizin Mainz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Prognose erscheint auch die beobachtete Reduktion in den Biomarker für systemische (gemessen mit der Bestimmung der Immunglobulinen G im Serum) und gastrointestinalen (Calprotectin im Stuhl und Reduktion der Cholestaseparametern) Inflammation. Diese Entwicklung konnte bei fast allen Patienten beobachtet werden und war unabhängig von der Verbesserung der Lungenfunktion. Einige Patienten berichten von einer Zunahme der körperlichen Belastbarkeit, bei einzelnen musste die CF-spezifische hochkalorische Ernährung aufgrund deutlicher Gewichtszunahme beendet werden. <u>Zusammenfassend</u> zeigten die jungen Patienten mit gut erhaltender Lungenfunktion ein Ansprechen auf die CFTR-Modulatoren Therapie mit vielen positiven Aspekten der Behandlung, welche nicht nur die pulmonalen Symptome betreffen. Durch die frühzeitige Beeinflussung der pulmonalen, gastrointestinalen und systemischen Inflammation haben diese Therapien das Potential zur Verhinderung oder Verzögerung der irreversiblen Schäden der mit späteren Entwicklung der Mukoviszidose verbunden sind.</p>	<p>des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren.</p>

Literaturverzeichnis:

1. Milla, C E., Felix Ratjen, Gautham Marigowda, Fang Liu, David Waltz, and Margaret Rosenfeld. Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6–11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 195 (7): 912–20.
2. Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HA, Lindblad A. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax*. 2008 Feb; 63(2):129-34. Epub 2007 Aug 3.
3. Fuchs SI, Gappa M, Eder J, Unsinn KM, Steinkamp G, Ellemunter H. Tracking Lung Clearance Index and chest CT in mild cystic fibrosis lung disease over a period of three years. *Respir Med*. 2014 Jun; 108(6):865-74
4. Ratjen, Felix. 2006. "Restoring Airway Surface Liquid in Cystic Fibrosis." *The New England Journal of Medicine* 354 (3): 291–93
5. Ratjen, Felix A. 2009. "Cystic Fibrosis: Pathogenesis and Future Treatment Strategies." *Respiratory Care* 54 (5): 595–605.
6. Harun SN, Wainwright C, Klein K, Hennig S. A systematic review of studies examining the rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2016 Sep; 20:55-66.
7. Sly, Peter D., Siobhain Brennan, Catherine Gangell, Nicholas de Klerk, Conor Murray, Lauren Mott, Stephen M. Stick, et al. 2009. "Lung Disease at Diagnosis in Infants with Cystic Fibrosis Detected by Newborn Screening." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 180 (2): 146–52
8. Ramsey KA, Ranganathan S, Park J, Skoric B, Adams AM, Simpson SJ, Robins-Browne RM, Franklin PJ, de Klerk NH, Sly PD, Stick SM, Hall GL; AREST CF. Early respiratory infection is associated with reduced spirometry in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Nov 15; 190(10):1111-6
9. Nichols, Chmiel JF. Inflammation and its genesis in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Oct; 50 Suppl 40:S39-56.
10. AL Lee, S Rawlings, KA Bennett. Pain and its clinical associations in individuals with cystic fibrosis: A systematic review. *Chron. Respir. Dis*. 2016; 13: 102–17.
11. Juliette C. Madan JC, Neonatal Gastrointestinal and Respiratory Microbiome in Cystic Fibrosis: Potential Interactions and Implications for Systemic Health. *Clin Ther*. 2016 Apr; 38(4): 740–746.
12. Sanders DB, Fink A, Mayer-Hamblett N, Schechter MS, Sawicki GS, Rosenfeld M, Flume PA, Morgan WJ. Early Life Growth Trajectories in Cystic Fibrosis are Associated with Pulmonary Function at Age 6 Years. *J Pediatr*. 2015 Nov; 167(5): 1081–8.e1.
13. Brody, A, Nagle, S, Hug, C, Marigowda, G, Waltz, D, Goldin, J. 2017. "S93 Effect of Lumacaftor/Ivacaftor on Total, Bronchiectasis, and Air Trapping Computed Tomography (Ct) Scores in Children Homozygous for F508del-Cftr: Exploratory Imaging Substudy." *Thorax* 72 (Suppl 3): A257–A257.
14. Kopp BT, McCulloch S, Shrestha CL, Zhang S, Sarzynski L, Woodley FW, Hayes D Jr. Metabolomic responses to lumacaftor/ivacaftor in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2018 May; 53(5):583-591.

5.10 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	22.05.2018
Stellungnahme zu	Lumacaftor/ivacaftor / Orkambi®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Ziel des vorgelegten Berichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind.</p> <p>Die Bewertung betrifft das neue Anwendungsgebiet der Kinder ab 6 Jahren, für die mit dem Wirkstoff die einzig zugelassene Therapieoption besteht. Für die Population ab 12 Jahren hat der G-BA in seinem Beschluss im Jahr 2016 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Als zVT wurde Best-supportive-care, definiert als eine bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL)) unter Ausschöpfung aller möglichen diätetischen Maßnahmen, festgelegt.</p> <p>In die Nutzenbewertung wird die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie VX14-809-109 eingeschlossen. Das IQWiG sieht trotz vorhandener Daten in allen Domänen weder positive noch negative Effekte.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>zVT (bestmögliche symptomatische Therapie) in der Studie richtig umgesetzt</u></p> <p>Die Behandlung der CF erfolgt sehr individuell. Dabei wird die Einstellung und Kontrolle der Therapie in der Versorgung in Deutschland - wie auch im Rahmen der Studie - von Experten i. d. R. in spezialisierten CF-Zentren durchgeführt.</p> <p>Sowohl eine Individualisierung der Basistherapie als auch Anpassungen (z. B. Intensivierung der Antibiose) nach Ermessen des Arztes waren im Rahmen der Studie möglich.</p> <p>Mit einer großen Wahrscheinlichkeit kann daher davon ausgegangen werden, dass in der Studie VX14-809-109 im Rahmen der ärztlichen Therapieverantwortung und Fachexpertise jeder Patient eine für ihn bestmögliche und daher individualisierte symptomatische Therapie erhalten hat.</p>	<p>Zusammenfassend weisen die im Dossier und die nachträglich im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereichten Daten zur Therapieintensivierung darauf hin, dass die Basistherapie der Studie 109 eine hinreichende Umsetzung der bestmöglichen symptomatischen Therapie, im Sinne der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie, darstellt.</p>
<p><u>Übertragung von Evidenz prüfen und berücksichtigen</u></p> <p>Auf Seite 49 der IQWiG-Zusatznutzenbewertung wird angeführt, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht. Diesen begründe er einerseits mit der besonderen Relevanz des frühen Behandlungsbeginns für Patienten mit CF und andererseits mit der Übertragung des bereits festgestellten beträchtlichen Zusatznutzens von Lumacaftor/ivacaftor bei Patienten ab dem 12.</p>	<p>Das Argument hat keine Konsequenzen für die vorliegende frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Lumacaftor/ivacaftor bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, da für das hier zu betrachtende Anwendungsgebiet eine randomisierte kontrollierte Studie vorliegt, die nach § 5 Abs. 5 Kap. 5 VerfO zum Nachweis des Zusatznutzens von Lumacaftor/ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen wird.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lebensjahr auf die Population der 6 bis 11 Jahre alten Patienten.</p> <p>Ergänzend zu den vom IQWiG in der Dossierbewertung wiedergegebenen Argumenten beschreibt der pU im Dossier jedoch das Wirkprinzip von Lumacaftor/Ivacaftor, welches sich in beiden Altersgruppen (6-11 Jahre und ab 12 Jahre) nicht unterscheidet. Der pU legt zur Stützung der Argumentation zur Übertragbarkeit der Evidenz weitere Untersuchungen (einarmige Verlängerungsstudie mit Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren sowie nicht-vergleichende Verlängerungs- und Therapieswitch-Studie bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren) sowie ein Extrapolationsmodell bezüglich der Auswirkungen des früheren Behandlungsbeginns vor.</p> <p>Die Nichtberücksichtigung dieser weiteren Untersuchungen und Argumente begründet das IQWiG im Wesentlichen mit der Verfügbarkeit von Evidenz aus RCT für die Patientenpopulation der 6- bis 11-Jährigen (S. 40 der Dossierbewertung).</p> <p>Unabhängig vom Vorhandensein von Evidenz aus RCT liegt aber zusätzliche Evidenz vor, die auch andere Aspekte berücksichtigt als die, die in RCT untersucht wurden. Diese sollte in jedem Fall im Bewertungsverfahren auch berücksichtigt werden.</p> <p>Der G-BA hat in der Vergangenheit die in § 5 Absatz 5a der AM-NutzenV enthaltene Regelung genutzt, die Möglichkeit der Übertragbarkeit von Evidenz im Rahmen von pädiatrischen Indikationserweiterungen zu nutzen, wenn dies wissenschaftlich begründbar ist. Dies wäre auch vorliegend geboten, da in Bezug auf die beiden in Rede stehenden pädiatrischen Populationen u.</p>	

Stellungnehmer: BPI

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

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

Datum	23.05.2018
Stellungnahme zu	Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02.05.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet der Fixkombination Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi®) von Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited veröffentlicht.</p> <p>Die Fixkombination Lumacaftor/ivacaftor ist zugelassen zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Die Bewertung bezieht sich auf das neue, im Rahmen einer PIP-Indikationserweiterung zugelassene, Anwendungsgebiet der Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren. Die Fixkombination Lumacaftor/ Ivacaftor ist das einzige zugelassene Arzneimittel für diese Patienten. Für die Population ab 12 Jahren sah der G-BA in seinem Beschluss im Jahr 2016 einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA die bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL)) unter Ausschöpfung aller möglichen diätetischen Maßnahmen fest.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG auf Basis der randomisiert-kontrollierten Studie (VX14-809-109) einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Nach Aussage des Instituts lägen insgesamt weder positive noch negative Effekte vor.</p>	
<p>Relevante und zulassungsbegründende Therapieeffekte nicht berücksichtigt</p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Bewertung eine Reihe von zulassungsbegründenden und nutzentragenden Endpunkten aus. So wurden insb. die Vorteile im primären Endpunkt „Verbesserung der Lungenfunktion“ sowie im sekundären Endpunkt „Veränderung der Schweißchloridkonzentration“ vom IQWiG mit dem Vorwurf der nicht vorliegenden formalen Validierung der Surrogateigenschaft bzw. eines von Patienten nicht spürbarer Laborparameter ausgeschlossen.</p> <p>Dieses Vorgehen steht im klaren Widerspruch zur Feststellung der Zulassungsbehörde (EMA), die insb. auf Basis der Vorteile in den beiden Endpunkten ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis im Vergleich zu Placebo und vor dem Hintergrund fehlender Therapieoptionen in dieser besonderen Patientenpopulation sieht („There is a clear unmet need in this patient population and the benefits are considered to outweigh the risks.“ S. 70, Assessment report EMA/781319/2017)</p> <p>Auch die Vorteile bei gastrointestinaler Symptomatik wurden vom IQWiG formal als nicht klinisch relevant eingestuft, da zwar ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von</p>	<p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren ist die Erkrankungsprogression und entsprechend die Organschädigung noch nicht so weit fortgeschritten. Es zeigt sich in der Praxis, dass die Lebensqualität bei diesen Kindern weitgehend gut bis annähernd normal ist, und dass keine hohe Exazerbationsrate in dieser Patientenpopulation vorliegt. Da das Ziel einer Therapie bei dieser jungen Patientengruppe die Verlangsamung der Erkrankungsprogression ist, wird der Endpunkt LCl_{2,5} als diagnostischer und möglicher prognostischer Parameter zur klinischen Messung des Krankheitsverlaufes im Frühstadium der zystischen Fibrose angesehen.</p> <p>Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung wird bei der Bewertung des Zusatznutzens bei der vorliegenden Patientenpopulation, bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, dem Therapieziel der Verlangsamung der Progression besondere Bedeutung zugemessen. Zudem ist zu berücksichtigen, dass bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen in der vorliegenden Indikation ein Vorteil für Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen gezeigt werden konnte. Aufgrund der weitgehend fehlenden Symptomatik bei den Kindern</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lumacaftor/ivacaftor vorlag, das Konfidenzintervall für Hedges' g aber nicht vollständig außerhalb des vom IQWiG-verwendeten Irrelevanzbereichs lag.</p> <p>Gänzlich unberücksichtigt blieben zudem die supportiven Ergebnisse zu Lumacaftor/ivacaftor für die Patienten ab 12 Jahren, für die der G-BA bereits einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen hat. Das IQWiG unternimmt in seiner Nutzenbewertung keinerlei Anstrengungen, sich mit der Übertragbarkeit dieser Studienergebnisse auf die Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren auseinander zu setzen.</p> <p>Nach Auffassung des vfa sollte der G-BA die dogmatische Vorgehensweise des IQWiG korrigieren und die zulassungsbegründenden Therapievorteile als Zusatznutzen auch vor dem Hintergrund fehlender Therapieoptionen in dieser besonderen Patientenpopulation anerkennen.</p>	<p>im Alter von 6 bis 11 Jahren erscheint es schwierig, diesen Vorteil zu zeigen. Aus Sicht des G-BA kann diesbezüglich der Lungenfunktionsparameter $LC_{12,5}$ für die Ableitung eines Zusatznutzens von Lumacaftor/ivacaftor für Patienten ab 6 Jahren im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie herangezogen werden.</p> <p>In Anbetracht der dargelegten Unsicherheiten und der Limitationen in der Beurteilung der unmittelbaren Bedeutung des festgestellten Effektes, lässt sich das Ausmaß des Vorteils für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

**5.12 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft,
Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)**

Datum	23. Mai 2018
Stellungnahme zu	Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose), Nr. 620, A18-08, Version 1.0, Stand: 27.04.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kanals, ohne die Menge der CFTR-Proteine an den Zelloberflächen zu reduzieren (2).</p> <p>Sowohl Ivacaftor als auch Lumacaftor sind kleine, synthetisch hergestellte Moleküle, die die Gendefekte selbst nicht korrigieren, sondern die Funktion der Proteinprodukte der mutierten Gene verbessern. Ivacaftor ist ein Verstärker des CFTR-Proteins, d. h. des Chlorid-Anionen-Kanals auf der Oberfläche der Epithelzellen. Es erhöht den Chloridtransport, indem es Öffnungszeiten des Kanals verlängert, somit wird das Gating verbessert und die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass Chloridionen durch den Kanal fließen („CFTR-potentiator“). Lumacaftor steigert dagegen speziell die Stabilität des veränderten CFTR-Proteins, das bei Vorliegen einer F508del-Mutation synthetisiert wird, sodass das Protein vermehrt zur Zelloberfläche transportiert werden kann. Dadurch steigert es im Effekt die Konzentration des Chlorid-Anionen-Kanals in der Zellmembran („CFTR-corrector“) (3).</p> <p>Die Fixkombination Lumacaftor/Ivacaftor wurde 2016 vom G-BA für Patienten ab 12 Jahren mit CF, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zunächst einer Nutzenbewertung als Orphan Drug unterzogen. Mit Einreichung des Dossiers gab der pharmazeutische Unternehmer (pU) den Orphan-Drug-Status jedoch zurück (4), sodass der G-BA selbst im Nachtrag noch eine Dossierbewertung vornahm: Dabei erkannte der G-BA einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie (ZVT).</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung soll die Kombination Lumacaftor/Ivacaftor in der Indikation CF bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (5), bewertet werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
IQWiG Dossier- bewertung, S. 4, 10	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="315 608 1207 898"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 608 658 647">Indikation</th> <th data-bbox="658 608 1207 647">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 647 658 826"> Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind </td> <td data-bbox="658 647 1207 826"> bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [i. S. der Heilmittel-Richtlinie]), unter Ausschöpfung aller möglichen diätetischen Maßnahmen </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="315 826 1207 898"> a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CF: zystische Fibrose; CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator </p> <p data-bbox="315 898 1207 1388"> Für die vorliegende Nutzenbewertung hat der G-BA wie 2015/16 eine „bestmögliche symptomatische Therapie“ (BSC) als ZVT festgelegt, die inhaltlich weitgehend der BSC aus dem vorherigen Verfahren entspricht (BSC 2016: „Dazu zählen insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika/hyperosmolare NaCl-Lösung, Mannitol, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL) und die Ausschöpfung aller möglichen diätetischen Maßnahmen“). Allerdings ist die ZVT vom G-BA wenig konkret dargestellt, was nicht nur die Physiotherapie (wie das IQWiG korrekt erwähnt) betrifft, sondern auch die Inhalationstherapien (hypertone Kochsalzlösung, Dornase alfa), die Supplementation fettlöslicher Vitamine, die Behandlung mit inhalativen Bronchodilatoren und/oder Steroiden bei bronchialer Obstruktion oder Hyperreagibilität, die psychosoziale Versorgung </p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [i. S. der Heilmittel-Richtlinie]), unter Ausschöpfung aller möglichen diätetischen Maßnahmen	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen: [...]</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten mit CF gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Für Patienten mit CF ab 6 Jahren stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur symptomatischen Therapie zur Verfügung. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Aztreonam, Ceftazidin, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion, z. B. durch Physiotherapie. Bei CF erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Bestmögliche symptomatische Therapie).</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a					
Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [i. S. der Heilmittel-Richtlinie]), unter Ausschöpfung aller möglichen diätetischen Maßnahmen					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und die antimikrobiellen Therapien, die ggf. bei Indikation zur Suppressions- und/oder Exazerbationstherapie laut den Standardempfehlungen der European Cystic Fibrosis Society eingesetzt werden sollen (6).	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 5, 11	<p><u>Eingeschlossene Studie</u></p> <p>In die vorliegende Nutzenbewertung wurde die multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase III VX12-809-109 eingeschlossen (7).</p> <p>Die Studie VX12-809-109 war beschränkt auf Kinder im Alter zwischen 6 bis 11 Jahren bei Studienbeginn, stratifiziert nach Körpergewicht ($< / \geq 25$ kg) und dem Anteil des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde am standardisierten Normalwert in Prozent ($FEV_1\%$) ($> / < 90$ %). Nach einer vierwöchigen Screeningphase wurden die Patienten über 24 Wochen mit Lumacaftor/ivacaftor 2 x 200/250 mg/Tag behandelt; es erfolgte eine Nachbeobachtung über maximal vier Wochen, bzw. maximal 24 Wochen für pulmonale Exazerbationen.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war der Lung Clearance Index ($LCI_{2,5}$) als Maß für Belüftungsstörungen der Lungen.</p> <p>Sekundäre Endpunkte waren u. a. Gesamtmortalität, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), Symptomatik, unerwünschte Ereignisse (UE), absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration, $FEV_1\%$, BMI z-Score.</p> <p>Es wurden 206 Kinder mit einem mittleren Alter von 9 Jahren eingeschlossen.</p>	<p>Für den Nachweis des Zusatznutzens von Lumacaftor/ivacaftor bei Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind, wird vom pharmazeutischen die Studie VX14-809-109 (nachfolgend: Studie 109) vorgelegt.</p> <p>Bei der Studie 109 handelt es sich um eine randomisierte doppelblinde placebo-kontrollierte Phase-3-Studie, die für die Zulassungserweiterung von Lumacaftor/ivacaftor ausschlaggebend war. Im Zeitraum von Juli 2015 bis September 2016 wurden in 54 Zentren in Nordamerika, Europa und Australien insgesamt 206 Kinder im Alter zwischen 6 und einschließlich 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte in einem 1:1 Verhältnis. Es wurden 103 Kinder mit der Wirkstoffkombination Lumacaftor/ivacaftor und 101 Kinder mit Placebo, jeweils zusätzlich zur Basistherapie, behandelt.</p> <p>Eingeschlossen wurden Kinder im Alter zwischen 6 und 11 Jahren mit einer bestätigten CF-Diagnose und der homozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen. Darüber hinaus mussten die Kinder einen $FEV_1\%$ (Anteil des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde am standardisierten Normalwert) von $\geq 70\%$ und einen $LCI_{2,5}$ (Lung Clearance Index) von $\geq 7,5$ aufweisen. Die Kinder wurden bei</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der Randomisierung nach Körpergewicht (< 25 kg versus ≥ 25 kg) und FEV₁ % (< 90 % versus ≥ 90%) stratifiziert.</p> <p>Nach einer Screeningperiode von 4 Wochen folgte eine Behandlungsdauer von 24 Wochen mit einem Safety-Follow-Up von 4 Wochen. Die Dosierung von Lumacaftor/Ivacaftor für die 24-wöchige Behandlungsdauer erfolgte entsprechend der Fachinformation.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 6, 15–19, 23, 42</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 16, Tab. 9</p>	<p><u>Kritik an der eingeschlossenen Studie und der Dossierbewertung</u></p> <p>Als wesentliches Therapieprinzip bei CF ist die Verflüssigung und Lösung des zähen Schleims anzusehen. Dies erfolgt medikamentös mit Dornase alpha und hypertoner Kochsalzlösung, aber auch mit speziellen Inhalationstechniken und CF-spezifischer Physiotherapie (z. B. autogener Drainage). Dieser Aspekt ist in der klinischen Studie nicht ausreichend berücksichtigt. Die Dauer der Studie von nur 24 Wochen ist bei relativ symptomarmen Kindern unter guter und optimierter CF-Therapie relativ kurz und möglicherweise dadurch nicht aussagekräftig.</p> <p>Weiterhin fehlen in der Studie Angaben zur Ernährungsintervention.</p> <p>Das IQWiG geht in der Dossierbewertung ausführlich der Frage nach, ob bzw. wie gut die BSC als Basisbehandlung in beiden Gruppen umgesetzt wurde. Bei Cotrimoxazol, Azithromycin, Tobramycin, Amoxicillin/Clavulansäure und Paracetamol sowie Ibuprofen kam es im Studienverlauf zu einer relevanten Verordnungszunahme – die allerdings in beiden</p>	<p>Aus den vorgelegten Daten im Dossier sowie aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten geht hervor, dass die Kinder zum Studieneinschluss und im Studienverlauf eine umfassende medikamentöse symptomatische Therapie erhielten, die u. a. Dornase alfa, Natriumchlorid, Pankreatin und Salbutamol sowie Antibiotika, Nahrungsergänzungsmittel bzw. Vitaminpräparate und Kortikosteroide beinhaltete. Insgesamt ist davon auszugehen, dass zumindest eine angemessene (stabile) Basistherapie mit Mukolytika und Pankreasenzymen erfolgte. Bei etwa 74 % der Kinder im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und bei etwa 82 % im Kontrollarm wurde ein systemisch wirksames Antibiotikum als antibiotische Therapieanpassung im Studienverlauf neu begonnen. Zu Studienbeginn bestand bei ca. 38,9 % der Kinder im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und bei etwa 54,4 % im Kontrollarm bereits eine Antibiotikabehandlung.</p> <p>Die Mehrheit der Kinder (etwa 87 %) erhielt bereits zu Studienbeginn eine physiotherapeutische Behandlung. Der Anteil blieb im Studienverlauf weitestgehend konstant (ca. 85 %).</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsgruppen vergleichbar ausgeprägt war. Das IQWiG versucht zudem, die inhalativen Basistherapien und deren Änderungen im Studienverlauf für die Bewertung der Güte der BSC heranzuziehen. Eine verlässliche Bewertung der Güte der BSC gelingt dem IQWiG nach eigenen Angaben jedoch auf Basis der verfügbaren Informationen nicht. Es ist auffällig, dass nur 53–65 % der Patienten Inhalationen mit hypertoner Kochsalzlösung erhielten (jedoch 85–87 % mit Dornase alfa). Und obwohl 43 % bereits eine Pseudomonas-Infektion hatten, erhielten nur 19–30 % inhalative Antibiotika.</p> <p>Einschränkend muss konstatiert werden, dass alle Studienpatienten in zertifizierten pädiatrischen Behandlungszentren für Mukoviszidose betreut wurden (8).</p> <p>Die Population junger CF-Patienten unter konsequenter symptomatischer Begleittherapie ist in der Regel durch eine minimale krankheitsbezogene Einschränkung im Alltag charakterisiert, daher ist die Aussagekraft von Symptom-Scores oder dem Endpunkt „pulmonale Exazerbationen (pEx)“ erheblich eingeschränkt. Letztere wurden nach bestmöglichem Konsens definiert und systematisch erfasst, waren aber insgesamt weniger häufige Ereignisse im Verlauf der Studie (jeweils 15–20 % beider Gruppen). Das verwundert nicht; in einer systematischen Auswertung des US-Patientenregisters von 2004 fanden sich in den Altersgruppen 5–10 Jahre insgesamt 75 % und von 11–17 Jahren 65 % ohne eine Exazerbation (9). Die mittlere jährliche Exazerbationsrate für Patienten < 18 Jahren mit einer FEV₁ von 90 % Soll (wie in der vorliegenden Phase-III-Studie) wurde in der gleichen Publikation mit ca. 0,3 angegeben (9). Vor diesem</p>	<p>Laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers waren die Kinder bereits vor Studieneinschluss ernährungstechnisch stabil eingestellt, was auch durch die Einschlusskriterien der Studie gewährleistet wurde.</p> <p>Zusammenfassend weisen die im Dossier und die nachträglich im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereichten Daten zur Therapieintensivierung darauf hin, dass die Basistherapie der Studie 109 eine hinreichende Umsetzung der bestmöglichen symptomatischen Therapie, im Sinne der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie, darstellt. Die Studie wird somit für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 84</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 92, 266– 269</p>	<p>Hintergrund ist gut nachvollziehbar, dass die Studie keinen signifikanten Morbiditätsunterschied innerhalb eines halben Jahres zeigt und dass der Lungenfunktionsparameter LCl_{2,5} als Surrogatendpunkt gewählt wurde.</p> <p>Vom IQWiG wurden der primäre Studienendpunkt LCl_{2,5} und die sekundären Endpunkte FEV₁%, BMI z-Score sowie Schweißtest nicht in die Bewertung einbezogen, da sie nicht ausreichend als patientenrelevant validiert seien. Diese Einschätzung teilt die AkdÄ nicht. Der Parameter LCl_{2,5} ist im Dossier einerseits falsch definiert (er bezeichnet nicht die Anzahl der Atemzüge, sondern das Vielfache des endexpiratorischen Lungenvolumens FRC (Functional Residual Capacity) bis zum Absinken der Markerkonzentration auf 1/40 des Ausgangswertes, und die Patienten inhalieren bei der Messung nicht Stickstoff sondern reinen Sauerstoff), andererseits werden seine hohe Sensitivität für frühe Veränderungen im Rahmen der CF-Lungenerkrankung sowie die vom pU angeführten Referenzen zur Validierung bei CF-Patienten ohne weiteren Kommentar ignoriert. Darunter ist eine Übersichtsarbeit des Standardisierungskomitees der europäischen CF-Fachgesellschaft (10), welche ausführlich den Stand der Studienevidenz aufführt, bewertet und den Parameter explizit als „potentially very valuable“ bezeichnet; außerdem Studien zur signifikanten Assoziation von LCl_{2,5} mit radiologischen Lungenstrukturveränderungen, Einsekundenkapazität und prospektiver Exazerbationsrate sowie zum gleichsinnigen Einfluss anderer Therapiemodalitäten. Um bei jungen, relativ „gesunden“ CF-Patienten eine Modifikation des Krankheitsverlaufs zu messen, ist die Verwendung von LCl_{2,5} nach der derzeitigen Evidenzlage innovativ und gerechtfertigt. Die in der Studie festgestellte Differenz</p>	<p>Es wird auf die folgenden Ausführungen verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im LCl_{2,5}-Verlauf zwischen Verum- und Placebo-Gruppe entsprach dem Doppelten der Standardabweichung und ist somit nicht nur statistisch, sondern auch klinisch relevant. Einschränkend muss konstatiert werden, dass es noch keine Langzeitdaten > 1 Jahr zu LCl_{2,5} gibt und es daher bei der kurzen Studiendauer nicht möglich ist, einen Zusatznutzen aufgrund dieses Endpunktes abzuleiten.</p> <p>Auch für den etablierten Lungenfunktionsparameter FEV₁% zeigt die Studie einen mit 2,4 % mittlerer absoluter Veränderung des Normwertes zwar für die Patienten wenig spürbaren, aber statistisch signifikanten Effekt von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo. Der prädiktive Wert von FEV₁% für Verlauf der CF-Lungenerkrankung und Mortalität ist allgemein akzeptiert, seine Spezifität als Biomarker für periphere Atemwegsobstruktion hoch, aber seine Sensitivität bei jungen Kindern eingeschränkt. Dennoch sollte der Therapieeffekt auf FEV₁% als patientenrelevanter sekundärer Endpunkt akzeptiert und in die Bewertung einbezogen werden.</p> <p>Als Parameter des Ernährungszustands ist der BMI im klinischen und wissenschaftlichen Kontext von CF anerkannt, allerdings wegen seiner Abhängigkeit von Wachstums- und Entwicklungsprozessen im Kindesalter als altersbezogener z-Score anstelle des Absolutwertes. Dieser sollte ebenfalls in der Bewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Die Veränderungen in der Schweißchloridkonzentration stellen in der Tat keine für Patienten direkt spürbare Größe dar, quantifizieren aber die pathogenetische Grundlage der Wirkung von Lumacaftor/Ivacaftor auf die zelluläre Ionentransportstörung bei F508del-homozygoten CF-Patienten. Insofern ist die Angabe des Parameters als „proof of concept“ für die genotypspezifischen Therapieansätze</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bei CF sinnvoll, aber seine Korrelation mit anderen patientenrelevanten Endpunkten nicht validiert.	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 6–8, 23– 32	<p>Endpunkte</p> <p>Wie oben aufgeführt, stimmt die AkdÄ den vom IQWiG eingeschlossenen Endpunkten nicht zu.</p> <p>Die Endpunkte LCl_{2,5}, FEV₁% sowie BMI z-score hätten in die Bewertung zumindest mit eingeschlossen werden sollen.</p> <p>LCl_{2,5}</p> <p>Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 (Mittelwert ± SD): Lumacaftor/lvacaftor $-1,00 \pm 1,41$ vs. Placebo $0,08 \pm 1,41$ (Hedges'g Differenz Lumacaftor/lvacaftor – Placebo: $-0,83$ (95 % Konfidenzintervall [95 % CI] $-1,12$ bis $-0,54$); $p < 0,001$)</p> <p>FEV₁%</p> <p>Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 (Mittelwert ± SD): Lumacaftor/lvacaftor $0,50 \pm 8,08$ vs. Placebo $-1,91 \pm 6,83$ (Differenz Lumacaftor/lvacaftor – Placebo: $2,42$ (95 % CI $0,42$–$4,43$); $p = 0,018$)</p> <p>Absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration zu Woche 24</p>	<p>Der LCl_{2,5} wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCl_{2,5} ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCl_{2,5} zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCl_{2,5} als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Da jedoch Langzeitdaten für den LCl_{2,5} fehlen, ist die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, eingeschränkt.</p> <p>Es zeigen sich in der Studie sowohl für die absolute als auch für die relative Veränderung des FEV₁ % positive Ergebnisse zugunsten von Lumacaftor/lvacaftor im Vergleich zur</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 (Mittelwert \pm SD): Lumacaftor/lvacaftor $-21,66 \pm 15,17$ vs. Placebo $3,17 \pm 8,44$ (Hedges'g Differenz Lumacaftor/lvacaftor – Placebo: $-2,01$ (95 % CI $-2,37$ bis $-1,65$); $p < 0,001$)</p> <p>Für die Endpunkte Veränderung des BMI z-Score, pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, Nebenwirkungen, Symptomatik, HRQoL gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es gab erwartungsgemäß keine Todesfälle.</p>	<p>bestmöglichen symptomatischen Therapie.</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁ %. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigen sich bei den Endpunkten „Pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen“, „Symptomatik gemessen über Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)“ und Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die Aussagen des IQWiG bezüglich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens basieren auf der Nichtberücksichtigung der Surrogatendpunkte. Die AkdÄ folgt dieser Einschätzung nur teilweise. Die AkdÄ stimmt zu, dass es für den LCI_{2,5} noch keine Langzeitdaten gibt. Aus diesem Grund kann der primäre Endpunkt bei solch kurzer Studiendauer nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen kann zu diesem Zeitpunkt lediglich als Indiz für einen möglichen Zusatznutzen angesehen werden.</p> <p>Der in der Auswertung gezeigte Effekt auf den Surrogatendpunkt FEV₁% rechtfertigt ebenfalls die Annahme eines möglichen Zusatznutzens. Allerdings wäre auch hier eine längere Studiendauer sinnvoll gewesen, sodass letztendlich kein Zusatznutzen durch die eingereichten Daten belegt wird. Eine Einreichung von</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Lumacaftor/lvacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegen aus der Studie 109 Ergebnisse zu Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Auf Basis der Daten im Dossier und der von pharmazeutischem Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingereichten Informationen kann davon ausgegangen werden, dass die Basistherapie der Studie 109 einer hinreichenden Umsetzung der bestmöglichen symptomatischen Therapie, im Sinne der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, entspricht.</p> <p>Für die hier untersuchten Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zeigen sich hinsichtlich der Endpunkte pulmonale</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Langzeitbeobachtungsdaten wäre notwendig, um einen potenziellen Zusatznutzen demonstrieren zu können.</p>	<p>Exazerbationen und Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, Symptomatik (gemessen über den CFQ-R Fragebogen), BMI und BMI z-Score, gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen über den CFQ-R Fragebogen) und Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Lumacaftor/lvacaftor- und dem Kontrollarm.</p> <p>Im Hinblick auf die Lungenfunktionsparameter $LC_{2,5}$ und FEV_1 % zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Lumacaftor/lvacaftor gegenüber der bestmöglichen symptomatischen Therapie.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Kindern im Alter zwischen 6 und 11 Jahren ist die Erkrankungsprogression und entsprechend die Organschädigung noch nicht so weit fortgeschritten. Es zeigt sich in der Praxis, dass die Lebensqualität bei diesen Kindern weitgehend gut bis annähernd normal ist, und dass keine hohe Exazerbationsrate in dieser Patientenpopulation vorliegt. Da das Ziel einer Therapie bei dieser jungen Patientengruppe die Verlangsamung der Erkrankungsprogression ist, wird der Endpunkt $LC_{2,5}$ als diagnostischer und möglicher prognostischer Parameter zur klinischen Messung des Krankheitsverlaufes im Frühstadium der zystischen Fibrose angesehen.</p> <p>Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung wird bei der Bewertung des Zusatznutzens bei der vorliegenden Patientenpopulation, bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, dem Therapieziel der Verlangsamung der Progression besondere Bedeutung zugemessen. Zudem ist zu</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>berücksichtigen, dass bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen in der vorliegenden Indikation ein Vorteil für Lumacaftor/lvacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen gezeigt werden konnte. Aufgrund der weitgehend fehlenden Symptomatik bei den Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren erscheint es schwierig, diesen Vorteil zu zeigen. Aus Sicht des G-BA kann diesbezüglich der Lungenfunktionsparameter $LCI_{2,5}$ für die Ableitung eines Zusatznutzens von Lumacaftor/lvacaftor für Patienten ab 6 Jahren im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie herangezogen werden.</p> <p>In Anbetracht der dargelegten Unsicherheiten und der Limitationen in der Beurteilung der unmittelbaren Bedeutung des festgestellten Effektes, lässt sich das Ausmaß des Vorteils für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren.</p>
	<p>Fazit Aus Sicht der AkdÄ ist ein Zusatznutzen für Lumacaftor/lvacaftor bei Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind, nicht belegt. Es wird empfohlen den Beschluss auf zwei Jahre zu befristen und nach Einreichung von Langzeitdaten eine erneute Bewertung vorzunehmen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Müller F-M, Bend J, Huttegger I et al.: S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ - Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*. Monatsschr Kinderheilkd 2015; **163**: 590-599.
2. Elborn JS: Cystic fibrosis. Lancet 2016; 388: 2519-2531.
3. European Medicines Agency (EMA): Orkambi® - Lumacaftor/ivacaftor: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003954/WC500197613.pdf (letzter Zugriff: 23. Mai 2018). Procedure No. EMEA/H/C/003954/0000, EMA/667775/2015. London, 24. September 2015.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/ivacaftor: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3799/2016-06-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-ivacaftor_D-204_TrG.pdf (letzter Zugriff: 23. Mai 2018). Berlin, 2. Juni 2016.
5. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited: Fachinformation "Orkambi® 100 mg/125 mg Filmtabletten; 200 mg/125 mg Filmtabletten". Stand: Januar 2018.
6. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S et al.: European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. J Cyst Fibros 2014; 13 Suppl 1: S23-42.
7. Ratjen F, Hug C, Marigowda G et al.: Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med 2017; 5: 557-567.
8. Ratjen F, Hug C, Marigowda G et al.: Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial (Supplementary Appendix). Lancet Respir Med 2017; 5: 557-567.
9. Goss CH, Burns JL: Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. Thorax 2007; 62: 360-367.
10. 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: 123-138.

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Lumacaftor/lvacaftor

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 12. Juni 2018

von 11.40 Uhr bis 12.58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Kahnert

Herr Zöller

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

Herr Dr. Dr. Banik

Frau Schmeding

Herr Dr. Warger

Herr Zinggeler

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr PD Dr. Barker

Frau PD Dr. Pitzer

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

Frau Dr. Mehl

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

Frau PD Dr. Dittrich

Angemeldeter Teilnehmer der **Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP):**

Herr Prof. Dr. Kopp

Angemeldeter Teilnehmer der **Charité, Universitätsmedizin Berlin:**

Herr Prof. Dr. Mall

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:40 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich begrüße die jetzt hereingekommenen Gäste ganz herzlich zur zweiten Anhörung des heutigen Tages. Es geht um den Wirkstoff Lumacaftor/lvacaftor, Handelsname Orkambi. Es geht hier heute um ein neues Anwendungsgebiet, nämlich für die Patientengruppe zwischen 6 und 11 Jahren. Ich heiße Sie ganz herzlich willkommen. Wenn ich in die Gesichter schaue, stelle ich fest: Nicht alle sind zum ersten Mal da, aber viele sind mindestens zum zweiten Mal da; jedenfalls herzlich willkommen.

Bevor wir dann in die Anhörung einsteigen und ich Ihnen ein paar Hinweise gebe, muss ich ganz formell feststellen, wer gekommen ist. Ich fange an mit dem pU, mit Vertex Pharmaceuticals. Ich bitte um Nachsicht, wenn ich jetzt einfach nur die Liste ablese. Ich weiß nie, wer von Ihnen im Grunde dann der Wortführer ist. Ich fange an mit Herrn Dr. Dr. Banik – ihn sehe ich. Dann gehe ich weiter zu Frau Schmeding, Herrn Dr. Warger und Herrn Zinggeler – herzlich willkommen.

In die Liste oben einsteigend haben wir jetzt nicht Herrn Dr. Eickmeier, sondern Frau Dr. Mehl von der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V. – sie ist anwesend –; für die AkdÄ sind Herr Privatdozent Dr. Barker und Frau Privatdozentin Dr. Pitzer anwesend, für BIO Deutschland e. V. Herr Kahnert und Herr Zöller – beide anwesend –, und für die Charité ist Herr Professor Mall anwesend. Außerdem sind wieder Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner anwesend. Weiter habe ich auf der Liste noch Frau Privatdozentin Dr. Dittrich für die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose stehen – sie ist auch anwesend. Jetzt schaue ich erneut in die Runde: Ich sehe niemand, der nicht erwähnt worden ist; dann sind wir vollzählig.

Zwei, drei Bemerkungen für diejenigen, die das Verfahren hier nicht kennen: Es wird ein Wortprotokoll geführt; es läuft übrigens auch eine Tonaufzeichnung mit, um das zu verifizieren. Deswegen äußere ich folgende dringende Bitte: Wenn Sie sich äußern, egal ob vom pU oder einer Institution oder Gemeinschaft usw., dann nennen Sie bitte ganz deutlich Ihren Namen und dann die Institution, damit Ihre Äußerung immer sicher zugeordnet werden kann. Meine Bitte wäre: Wenn Sie sich äußern, dann im Grunde relativ zügig, relativ knapp. Was Wortbeiträge angeht, so bitte ich nicht irgendwelche Stellungnahmen ellenlang vorzulesen. Alles das, was schriftlich da ist, ist im Grunde bekannt, ist gelesen, ist in den Unterlagen und den Akten drin etc. pp.

So, wir können jetzt einsteigen. Wie gesagt, es geht um das neue Anwendungsgebiet. Es gibt dazu eine Bewertung durch das IQWiG; sie ist hier am 27. April 2018 eingegangen, förmliche Vorlage am 2. Mai 2018, mit einem entsprechenden Votum, das heute vielleicht noch einmal kritisch hinterfragt werden muss. Mir und uns geht es in der Anhörung um verschiedene Punkte. Ihnen ist unbenommen, sich zu äußern, aber im Grunde genommen richtet sich erst einmal folgende Frage an die Kliniker: Welchen Stellenwert hat diese Wirkstoffkombination im Vergleich zu bislang verfügbaren Therapien in dieser Altersgruppe? Es geht also gerade um die genannte Altersgruppe, Patienten im eher jugendlichen Alter.

Eine weitere Frage lautet: Wie sieht es mit einer Therapieintensivierung in dieser Indikation aus, was läuft da in der klinischen Praxis? Insbesondere geht es noch einmal darum: Wie ist eigentlich die Patientenrelevanz der Endpunkte LCI, FEV₁ und BMI einzuschätzen, welche

Bedeutung haben diese Faktoren? Dies können Sie schon einmal mitnehmen und sich gedanklich, inhaltlich darauf vorbereiten.

Ansonsten steigen wir jetzt in das übliche Verfahren ein. Wie üblich beginnt der pU mit einem ersten Statement. – Herr Zinggeler, ich gehe nach Ihrem Eindruck und Ausdruck davon aus, dass Sie anfangen. Sie haben das Wort.

Herr Zinggeler (Vertex Pharmaceuticals): Einen schönen guten Morgen! Wir freuen uns, dass wir gemeinsam hier sind, um über den Zusatznutzen von Orkambi zu reden, über diese Anwendungsausweitung bei Kindern mit Mukoviszidose zwischen 6 bis 11 Jahren. Kurze Vorstellung: Auf meiner rechten Seite sitzt Frau Annette Schmeding, Direktor für Market Access für Vertex, auf der linken Seite Herr Dr. Warger, Direktor Medizin Vertex, und auf seiner linken Seite Herr Dr. Dr. Norbert Banik, unser Experte für Epidemiologie und methodische Fragenstellungen.

Kurz zu Vertex. Wir forschen in seltenen schwerwiegenden Erkrankungen mit dem Ziel, innovative Arzneimittel zu entwickeln. Unser Schwerpunkt ist Mukoviszidose; wir forschen hierzu schon seit 18 Jahren mit dem Ziel, dass wir für alle betroffenen Menschen mit zystischer Fibrose, genannt Mukoviszidose, eine kausale Therapie, wenn nicht eventuell eine Heilung, die bei der Ursache der Erkrankung ansetzt, anbieten können.

In Deutschland trifft die zystische Fibrose jedes Jahr ungefähr 140 neue Patienten, die dank dem seit 2016 bestehenden Neugeborenen-Screening-Programm früh diagnostiziert und bestmöglich früh versorgt werden können. Das geschieht natürlich aus gutem Grund, denn man weiß: Je früher man therapiert, umso besser sind die langfristigen Vorteile für die Betroffenen.

Die Ursache hinter der zystischen Fibrose liegt im Erbgut, in einem spezifischen Gen, dem sogenannten CFTR-Gen; ungefähr die Hälfte der Mutationen sind F508del-Mutationen. In Deutschland ist ungefähr einer von zwei Patienten F508del homozygot, das heißt, sie haben eine Mutation vom Vater und eine von der Mutter. Es ist genau diese Mutation, über die wir heute reden. Früher gab es für diese Erkrankung keine kausale Therapie, sondern nur symptomatische Therapien. Und unsere Strategie ist, dass wir innovative Arzneimittel entwickeln, die die zugrunde liegende Krankheitsursache adressieren. Wir nennen das CFTR-Modulation, das heißt, wir korrigieren diesen Defekt in CFTR, sodass das Protein normal funktioniert.

Aufgrund der Sicherheit geht die Entwicklung in unserer Studienplanung und auch in unserer Zulassung von oben nach unten. Das heißt, wir gehen von den älteren auf die jüngeren bis auf Kleinkinder und Babys; das haben wir auch schon bei Kalydeco gezeigt, unserem ersten CFTR-Modulator, der für eine kleine, seltene Mutation bereits zugelassen ist. Die gleiche altersbezogene Systematik geht im Alter von oben nach unten; dies ist auch bei Orkambi der Fall. Wir haben schon die Studien für 12+ gemacht, heute reden wir über die Altersgruppe 6 bis 11, und es gab auch schon eine Zulassungsstudie für Zwei- bis Fünfjährige, die positive Ergebnisse gezeigt hat. Der G-BA hat vor zwei Jahren für Orkambi bei Kindern ab 12 Jahren bereits einen beträchtlichen Zusatznutzen attestiert, und die Frage ist: Worin unterscheiden sich ein 10-Jähriger und ein 12-Jähriger? Das Konzept besagt, den Gesundheitszustand und besonders die Lungenfunktion zu erhalten, und daher sollte möglichst früh mit einem CFTR-Modulator therapiert werden.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender, ich bin durch mit meiner Einführung. Wenn ich darf, mit Ihrer Erlaubnis, würde ich gern das Wort kurz an Herrn Dr. Warger weitergeben; dann geht er präzise auf die drei Fragen ein, die Sie gestellt haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank, Herr Zinggeler. – Sie haben ja sehr geschickt im Grunde genommen die Grenze zu 10, 11 und 12 Jahren genannt; das war nicht ungeschickt. Aber wir haben es hier natürlich mit dem Anwendungsgebiet bei Kindern von 6 bis 11 Jahren zu tun. Ich lasse das jetzt einfach so im Raum stehen. Das war keine Bewertung; ich empfand es nur als bemerkenswert, wie Sie das herausgegriffen haben. – So, Herr Warger, Sie sind dran.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich gehe auf drei Aspekte näher ein, zum einen auf die Erkrankung und den Hintergrund mit Orkambi, zum anderen auf den Nutzen der frühen Therapie und zuletzt auf die vorgelegte Evidenz.

Erster Punkt: Die Mukoviszidose ist eine angeborene, lebensverkürzende schwere Stoffwechselerkrankung. 80 Prozent der Betroffenen sterben an einer Lungenbeteiligung. Die zystische Fibrose gilt bis heute als häufigster Grund für Lungentransplantationen bei Kindern und Jugendlichen. Viele weitere Organe, und zwar solche mit Oberflächen, in denen Drüsen sitzen, sind ebenfalls beteiligt. Das sind die Haut und Organe mit Schleimhäuten. An den Schleimhäuten ist der Salz-Wasser-Haushalt gestört, mit Bildung von zähem Schleim, der die Organe buchstäblich verlegt. Das führt zu Strukturschäden und Funktionsstörungen, so an Bauchspeicheldrüse, im Magen-Darm-Trakt, bei Leber und Galle, Fortpflanzungsorganen und Nebenhöhlen.

Die Ursache liegt in einem Protein, das bei gesunden Menschen zahlreich an den Zelloberflächen zugegen ist und dort wie ein Kanal Chloridionen von innen nach außerhalb der Zelle schleust. Bei der Mukoviszidose ist durch Fehler in der Bauanleitung, das heißt durch Mutationen im entsprechenden Gen, dieser Kanal entweder nicht vorhanden, oder er ist defekt. Bisher gab es nur symptomatische Therapien. Aber wo liegt das eigentliche Problem? Es liegt an der F508del-Mutation, was bedeutet, dass das Fehlen einer einzigen Aminosäure an Position 508 im CFTR-Protein zu dramatischen Konsequenzen führt. Die Qualitätskontrolle in unseren Zellen erkennt das Protein als fehlerhaft und baut es ab, sodass es nicht zu seinem Ziel an der Zelloberfläche kommt, und wenn es am Zielort ist, dann funktioniert das Protein auch nicht richtig.

Orkambi wurde dafür als kausale Therapie gezielt entwickelt. Es besteht aus dem Korrektor Lumacaftor, der hilft, dass das Protein zur Zelloberfläche gelangt, sowie aus dem Potentiator Ivacaftor, der den Kanal öffnet.

Zweiter Punkt: Warum frühe Therapie? Die Krankheit manifestiert sich vor der Geburt bzw. von Geburt an, etwa mit Pankreasinsuffizienz oder Infertilität. Lungenstrukturdefekte sind sehr früh nachweisbar. Die Mukoviszidose schreitet unweigerlich voran und führt im Verlauf zunehmend zu Infektionen, Entzündungen und Funktionsstörungen. Sie ist als sich progressiv verschlechterndes Kontinuum zu verstehen. Das Therapiekonzept muss daher lauten: Erhalt, irreversible Schäden verhindern bzw. hinauszögern. Die kausale Therapie Orkambi modifiziert die Erkrankung langfristig, bekannt etwa von publizierten klinischen Daten bei Patienten ab 12 Jahre. Hier wurde gezeigt, dass die Progression um 42 Prozent

verlangsamt wird. Es erscheint daher logisch, dass ein langfristig größerer Nutzen durch früheren Beginn erzielt wird.

Dritter Punkt: Was ist die Evidenz für die Behandlung bei 6- bis 11-Jährigen? Wir haben eine pharmakokinetische Studie zur Dosisfindung, wir haben eine einarmige Studie zur Zulassung in Nordamerika, und für die europäische Zulassung haben wir eine Placebo-kontrollierte RCT mit passendem Komparator. Es ist anerkannt, dass die Exposition gegenüber den Wirkstoffen mit den älteren Patienten vergleichbar ist. Das bekannte Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil wurde bestätigt; es gibt keine neuen Signale. Wir haben mit weiteren durchgeführten Analysen Zweifel zur sachgerechten Umsetzung bestmöglicher symptomatischer Therapie als Komparator adressiert.

Die Lungenfunktion ist direkt erfahbar und daher patientenrelevant. Sie wird mittels FEV₁ bestimmt und wurde verbessert. Zudem gibt es den Lung Clearance Index, die Methode der Wahl bei diesen jungen Patienten. Auch der LCI ist patientenrelevant und wurde verbessert. Im frühen Stadium der Erkrankung sind die kleinen Atemwege betroffen, und dies wird mit dem LCI sicher, sensitiv, reproduzierbar und valide untersucht. Der LCI zeigt frühe Lungenstrukturdefekte und die zukünftige Entwicklung der Lungenfunktion sowie die Wahrscheinlichkeit pulmonaler Exazerbation. In Anbetracht des gegebenen Krankheitskontinuums und des langfristig modifizierenden Effekts von Orkambi, dessen Zusatznutzen für Patienten ab 12 Jahre der G-BA bereits bewertet hat, sehen wir, basierend auf der Übertragbarkeit der Evidenz sowie basierend auf der eigenen Evidenz in der Patientengruppe von 6 bis 11 Jahren einen Zusatznutzen.

Wir sind davon überzeugt, dass der frühe Einsatz von Orkambi ganz profunde Verbesserungen des Krankheitsverlaufs bewirkt und auch die Gesamtsituation für die Patienten verbessert. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Dr. Warger. Danke auch, dass Sie im Grunde genommen schon einen Punkt auf meine Anfangsbemerkung hin herausgegriffen haben, es gehe insbesondere um das Thema der patientenrelevanten Endpunkte, das Thema LCI etc. Nachdem Sie das Thema angesprochen haben, würde ich diesen Punkt gerne einmal an die Kliniker geben. Gerade dieses Thema ist ja vom IQWiG kritisch hinterfragt und im Grunde genommen im Ergebnis verworfen worden. Also, meine Frage lautet: Wie ist die Patientenrelevanz dieser Endpunkte LCI, FEV und BMI? Die Frage geht an die Kliniker, und ich fange, wenn Sie erlauben, einfach mit der AkdÄ an: Können Sie sich zu dem Thema äußern?

(Frau Bickel: Ich habe dann auch noch eine Frage! Können Sie mich bitte auf die Liste setzen?)

Wer von Ihnen macht das? Herr Barker.

Herr PD Dr. Barker (AkdÄ): Das kann ich gerne machen. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Ich spreche für die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Ich bin selber als Chefarzt einer Kinderklinik und Kinderpneumologe hier in Berlin tätig und betreue in meiner Ambulanz auch Mukoviszidose-Patienten.

Sie haben nach der Einschätzung der Patientenrelevanz dieser Endpunkte gefragt. Die Arzneimittelkommission hat in ihrer Stellungnahme, die Ihnen vorliegt, dies anders bewertet als das IQWiG, und meines Erachtens muss man von medizinisch-wissenschaftlicher Seite sagen, dass die methodische Grundlage dieser Parameter nicht angezweifelt werden kann:

FEV₁, also die 1-Sekunden-Kapazität, die Menge der Luft, die in der ersten Sekunde forciert ausgeatmet werden kann, ist in Bezug zu altersbezogenen Referenzwerten ein sehr lange etablierter und beschriebener Parameter für Lungenfunktionen, der eine Obstruktion, also eine Einengung der kleinen Atemwege, abbildet, der über Jahrzehnte als Endpunkt in klinischen Studien bei Mukoviszidose verwendet wurde und hinsichtlich dessen die Korrelation mit prospektiver Lebenserwartung oder Mortalität gut gesichert ist. Er ist aber bei jungen Kindern wie auch in dieser Studienpopulation, auf die sich das Verfahren bezieht, wenig sensitiv, weil er überwiegend ziemlich normal ist. Es gab aber in der zugrunde liegenden Studie eine statistisch signifikante Verbesserung in Bezug auf die FEV₁, die wir in unsere Bewertung einbezogen haben.

Innovativ an der zugrunde liegenden Studie ist die Berücksichtigung des Lung Clearance Index, also einer neueren, aber methodisch sauber etablierten Methode zur Messung gerade der Lungenveränderungen im Frühstadium der Mukoviszidose, wobei es weniger um die Verstopfung und Verengung der Bronchien, sondern mehr noch um etwas geht, was wir Verteilungsstörung nennen, was man damit reproduzierbar valide, wiederholbar quantifizieren und wobei man auch bei jungen Kindern gute Parameter messen kann. Zudem gibt es gute Studien, die zeigen, dass der Wert des Lung Clearance Index einerseits geeignet ist, um auch andere therapeutische Interventionen, zum Beispiel Dornase oder konzentrierte Kochsalzlösung, die therapeutisch inhaliert werden, abzubilden. Sie haben einen reproduzierbaren Einfluss auf den LCI. Es gibt auch Daten, die den LCI zum Beispiel mit prospektiver Exazerbationsrate korrelieren, also den akuten Verschlechterungsphasen, die ja zum Krankheitsbild der Mukoviszidose dazugehören, oder auch eine gute Korrelation zwischen dem Wert dieses Lungenfunktionsparameters LCI und strukturellen Lungenveränderungen zeigen, die zum Beispiel im Schichtrontgen erfasst sind.

Aus Sicht der Arzneimittelkommission ist also die Empfehlung, die ein Standardisierungskomitee der Europäischen Mukoviszidose-Fachgesellschaft formuliert hat, zutreffend, dass dies ein innovativer und hinreichend belegter Parameter ist. Eine Einschränkung muss gezogen werden, dass wir uns bisher lediglich auf relativ kurze Beobachtungszeiten und nicht auf Langzeitdaten in Bezug auf Korrelation von LCI-Messungen und längerfristigen üblichen Parametern beziehen können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Barker. – Nur zur Erläuterung: Ich habe bewusst gefragt, weil ich natürlich weiß, wie Ihre schriftliche Stellungnahme aussieht, konträr zum IQWiG. Das sollte ganz bewusst auch hier in der mündlichen Anhörung so thematisiert werden.

Zwei kurze ergänzende Fragen dazu. Erstens. Wie ist die Relevanz des Body-Mass-Index? Zweite Frage: Gibt es oder gäbe es andere Parameter, die noch aussagekräftiger wären?

Herr PD Dr. Barker (AkdÄ): Der Body-Mass-Index ist ein ganz zentraler, etablierter Parameter, der den Ernährungszustand abbildet. Das ist ein wichtiger Punkt; denn Mukoviszidose führt auch zu einer Verdauungsstörung. Ein Teil der Therapie wendet sich diesen gastrointestinalen Manifestationen zu. Insofern ist das ein relevanter Parameter. Auch Ernährungszustand, Lungenfunktion und Lebenserwartung sind sehr eng korreliert; insofern sollte er mit betrachtet werden. Die Studienpopulation hier war in Referenzzentren so gut betreut, dass sie alle einen mit dem Durchschnitt einer gesunden Population vergleichbaren Ernährungszustand hatten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frage zwei war: Gäbe es andere aussagekräftige Parameter?

Herr PD Dr. Barker (AkdÄ): Der LCI ist eigentlich der innovativste und derjenige Parameter, der die frühe Lungenfunktionsveränderung wirklich am besten abbildet und der die Kriterien erfüllt, dass er nicht invasiv ist und wiederholbar auch bei jungen Kindern durchgeführt werden kann. Es gibt bisher eigentlich nur einen wissenschaftlichen Einsatz von anderen Lungenfunktionsmethoden bei nicht kooperativen jungen Kindern; aber hier sind keine anderen Methoden angewendet worden, obwohl sie eigentlich zur Verfügung stehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Herr Professor Mall, Sie haben sich gemeldet. – Ich gebe die Frage also gleich weiter an die anderen Kliniker.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Ich leite an der Charité in der Universitätsmedizin die Klinik für pädiatrische Pneumologie und Immunologie mit einem großen Mukoviszidose-Zentrum, beschäftige mich wissenschaftlich seit vielen Jahren mit der Krankheitsentstehung und neuen Therapien der Mukoviszidose und würde es gern dahin gehend ergänzen, dass ein ganz wichtiger Parameter, der die Korrektur des Basisdefekts reflektiert, hierbei der Schweißtest ist, also ein In-vivo-Biomarker der CFTR-Funktion.

Das möchte ich insofern ergänzen, dass man dort im Grunde einen zweiten Erkenntnistransfer dahin gehend vornehmen kann, dass sich der Schweißtest mit diesem Abfall um etwa 20 µmol/l Schweißchlorid aus einem Bereich verändert, wie wir ihn bei Patienten mit der sogenannten schweren Mutation ohne CFTR-Mutation kennen, wie es bei dieser Delta-F508-homozygoten Patientenpopulation vorliegt, in einen Bereich von Patienten, die eine CFTR-Restfunktion aufweisen. Wir haben über 2 000 Mutationen, die in diesen CFTR gehen. Etwa 15 Prozent der Patienten haben mindestens eine sogenannte milde Mutation mit Restfunktion in diesem Bereich, und von ihnen wissen wir aus vielen wissenschaftlichen Untersuchungen, aus Beobachtungsstudien, dass sie wirklich auch langfristig einen mildereren Krankheitsverlauf haben, zum Beispiel langfristig oft das exokrine Pankreas in der Funktion erhalten bleibt, aber auch die Lungenfunktion weniger beeinträchtigt ist und auch alle anderen Komorbiditäten von der Osteoporose über den CF-assoziierten Diabetes dort weniger stark auftreten.

Das heißt, über diesen Biomarker, der in der Studie bzw. in beiden Studien enthalten war, kann man im Grunde auch folgenden Schluss ziehen: Dieses Medikament schafft es, die Patienten zwar nicht in einen Bereich der Normalfunktion, wohl aber in einen Bereich der Restfunktion zu bringen, in den Bereich von Patienten, die eine Restfunktion in dieser Ausprägung haben, sodass es wirklich einen signifikanten klinischen Benefit hat.

Das Zweite, was ich kurz ergänzen will, bezieht sich auf Untersuchungen, die vor allem in Australien gemacht wurden: Bereits bei Säuglingen, die im Neugeborenen-Screening in den ersten Lebenswochen diagnostiziert wurden, findet man pulmonale Veränderungen im Sinne von Entzündung, von Mucus-Obstruktion und von strukturellen Veränderungen. Diese Veränderungen sind initial reversibel, Schleimpfropfen in der Lunge sind reversibel, entwickeln sich aber in den ersten Lebensjahren – da rede ich schon von unter 6-Jährigen – teilweise zu irreversiblen Bronchiektasen. Wenn ein Kind eine Bronchiektase hat, können Sie dies auch mit einer kausalen Therapie nicht mehr rückgängig machen. Im Gegensatz dazu kann man diese reversiblen Veränderungen aber noch rückgängig machen.

Meines Erachtens sprechen zum einen der Schluss, den man über die Veränderungen des In-vivo-Biomarkers ziehen kann, und zum anderen die Erkenntnis dieser frühen reversiblen Veränderungen dafür, dass diese erste kausale Therapie in der Altersgruppe, über die wir heute sprechen, aber im Grunde sogar schon bei jüngeren Kindern gegenüber den bisherigen eigentlich rein symptomatischen Therapien, die wir bislang zur Verfügung hatten, einen erheblichen Zusatznutzen hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Recht schönen Dank, Herr Professor Mall. Allerdings geht es heute um 6- bis 11-Jährige und nicht um Kinder unter sechs Jahren. Vielleicht sehen wir uns dazu ja demnächst ein drittes Mal hier. – Frau Dr. Dittrich.

Frau PD Dr. Dittrich (FGM): Ich komme aus Hannover und sitze hier primär als Entsandte der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose. Ich leite als Oberärztin das größte pädiatrische Zentrum für Mukoviszidose in Deutschland.

Um den klinischen Stellenwert des Wertes, um den es hier geht, noch einmal zu untermauern, führe ich kurz an, dass wir mit etwa 200 pädiatrischen Patienten, die wir versorgen, gerade in dieser Altersgruppe den LCI als primäres Steuerungsinstrument in der Lungenfunktion seit über fünf Jahren einsetzen. Wir können es uns sicherlich eher leisten, einen solchen, wie Herr Barker ausführte, innovativen Parameter parallel zu nutzen, weil wir eben ein großes Zentrum sind. Wir schneiden, wenn man unsere Daten betrachtet, die jährlich ausgelesen und mit anderen Zentren verglichen werden, in Deutschland nicht schlechter ab als andere Zentren. Für uns ist der LCI in dieser Altersgruppe mehr noch als der FEV₁ derjenige Parameter, der zentral ist, um den Lungenzustand dieser Kinder einzuschätzen. Die Einsekundenkapazität ist ein Parameter, der in diesem Alter einfach zu träge ist, zu träge reagiert.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. Ich würde es gern abschließen mit Frau Dr. Mehl. Können Sie sich dazu noch äußern? Sie müssen nicht, sondern ich frage im Grunde nur. Sie können sagen, ich bestätige alles, oder Sie können etwas anderes sagen.

Frau Dr. Mehl (AGAM): Ich würde darauf fokussieren, dass das von meinen Vorrednern ausgeführt worden ist. Momentan habe ich dem nicht noch etwas hinzuzufügen. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Auf der Agenda steht Frau Bickel. – Bitte schön, Sie sind dran.

Frau Bickel: Sie hatten es gerade schon angedeutet; ich würde es gerne auch noch von den anderen Klinikern bestätigt wissen wollen: Wie sehen Sie den Stellenwert dieser Therapie? Sollte man das wirklich dann auch so früh wie möglich beginnen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Ich möchte das ergänzen, was ich eben in Bezug auf die Patienten mit mildereren Mutationen, mit Restfunktionen gesagt habe: Bei ihnen ist die Restfunktion natürlich angeboren. Das heißt, die Patienten haben sie von Geburt an, und wir wissen, wenn man von Geburt an eine Restfunktion hat, dann verläuft die Erkrankung milder. 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. Wir werden im Rahmen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung hierzu im Sommer eine Placebo-kontrollierte Studie in Deutschland bei jüngeren Kindern durchführen, genau aus diesem Grund. – Vielleicht noch ganz kurz als Ergänzung zur – –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Mall, eine Zwischenfrage: Was machen Sie denn in der Praxis? Setzen Sie das im Grunde bei Kindern unter sechs Jahren einfach in Form des Off-Label-Use ein, oder was machen Sie dann?

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Nein, das machen wir nicht. Wir machen eine kontrollierte Studie, weil wir davon überzeugt sind, dass auch kleine Kinder – –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nein, ich bezweifle jetzt nicht die Studie. Ich will Sie nicht irgendwie auf eine falsche Fährte locken. Was machen Sie, was machen die Kliniker in der Praxis heutzutage mit jüngeren Patienten, also Kindern unter sechs? Gibt es eine Alternative, oder machen Sie gar nichts? Das kann doch nicht sein.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Solange keine kausale Therapie zugelassen ist, gibt es keine Alternative; also gibt es die symptomatischen Therapien.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Entschuldigung, Frau Bickel, wenn ich jetzt dazwischen gefragt habe. – Ergänzung von anderen? – Frau Bickel.

Frau Bickel: Das hatte ich eben schon so herausgehört. Mich würde auch die Stellungnahme der anderen Kliniker dazu interessieren, wie sie den Stellenwert einer frühen Therapie mit diesem Medikament sehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dann fangen wir jetzt einmal mit Frau Dr. Mehl an; ich gehe jetzt die Reihe durch.

Frau Dr. Mehl (AGAM): Unsere ganze Therapie zielt eigentlich darauf ab, so früh wie möglich irreversible Schäden zu vermeiden. Wir wissen, dass es eine chronisch progrediente Erkrankung ist, wie Herr Mall erläutert hat, mit Veränderungen, die irreversibel sind. Sämtliche Therapie, die uns bisher zur Verfügung steht, ist symptomatische Therapie, die eben auch darauf zielt, diese Veränderungen möglichst zu verlangsamen. Das gelingt uns in einer gewissen Weise – das hat dazu geführt, dass sich die Lebenserwartung in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert hat –, aber es gelingt uns eben auch nur zum Teil. Nach wie vor haben wir Kinder, inzwischen glücklicherweise selten, die an der Erkrankung versterben, aber eben immer noch Kinder, die an dieser Erkrankung versterben, jedoch viele junge Erwachsene mit einer deutlich verminderten Lebenserwartung. Insofern ist es für uns natürlich von hohem Interesse, da mehr an Therapien, aber vor allem von hohem Interesse, eine kausale Therapie möglichst früh zur Verfügung zu haben. Das haben wir bei den unter 6-Jährigen bisher nicht, außer bei den Patienten mit G551D-Mutation, für die es das Medikament Kalydeco gibt, das ebenfalls ein CFTR-Modulator ist, bei dem wir sehr beeindruckende Ergebnisse auch bei den kleinen Kindern haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Recht schönen Dank. – Herr Dr. Barker, wollen Sie ergänzen?

Herr PD Dr. Barker (AkdÄ): Ich kann dieses Prinzip bestätigen. Es geht ja, um das vielleicht noch einmal plastisch zu machen, um eine Gruppe von jungen Kindern, denen man zumindest im Durchschnitt im Alltag wenig anmerkt. Wenn sie in der Kita oder in der Schule ihr Pausenbrot herausnehmen, dann brauchen sie eine Kapsel mit Pankreasenzymen, die sie zusätzlich nehmen, und wenn sie vielleicht in der Infektzeit auffälliger husten und möglicherweise einmal etwas mehr Fehlzeit haben, denkt man daran. Ansonsten sind das Kinder, die man mit üblicher Wahrnehmung nicht als krank einstufen würde, hinsichtlich derer wir aber wissen, wie Herr Mall das ausgeführt hat, dass sich sehr frühzeitig progrediente und potenziell irreversible Veränderungen vor allen Dingen an den Atemwegen vollziehen. Insofern: Wenn es wie mit den neuen CFTR-Modulatoren die Möglichkeit einer ursächlichen Behandlung gibt, dann ist es für uns von größtem Interesse, sie so früh wie möglich einzusetzen und auch eine sowohl wirksame als auch gut verträgliche Behandlung zum frühestmöglichen Zeitpunkt einzusetzen, um eben die Auswirkungen des Ionen-transportdefektes schon primär zu verhindern und nicht erst, 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.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Dittrich.

Frau PD Dr. Dittrich (FGM): Ja, um das noch einmal zu bekräftigen: Wir setzen alle Therapien ein, auch die symptomatischen, sobald die Diagnose gestellt ist. Das heißt, wir sehen vor allem den größten Nutzen in dieser Altersgruppe: je jünger das Kind, desto besser. Ich würde das sogar umkehren. Ich bin mir recht sicher, dass der Zusatznutzen in der Gruppe der über 12-Jährigen deutlich geringer ist als in dieser Altersgruppe, weil bei diesen Patienten bereits deutlich mehr irreversible Veränderungen vorliegen, die wir durch diese Modulation nicht mehr verändern können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Das war jetzt keine Bewertung nach dem AMNOG-Verfahren. – Frau Geier, eine Frage dazu direkt? – Frau Teupen, ich habe Sie gesehen. – Frau Geier, dazu? – Nicht? Okay; dann gehe ich in der Reihenfolge weiter. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Ja, vielen Dank. – Wir hätten uns durchaus gewünscht, dass Sie Daten zu einer verbesserten Lebensqualität aufgrund einer neuen, weiteren Therapieoption hätten, eventuell auch bei den Betreuern und Eltern. Vielleicht können Sie sagen, ob das auch die Rationale war, dass Sie dachten, dass wir hier bessere Daten hätten.

Noch eine Frage, weil Sie ja auch beschrieben haben, dass circa 80 Prozent der eingeschlossenen Patienten Physiotherapie bekommen haben: Konnten Sie sehen, dass es da vielleicht Veränderungen gab? War weniger Physiotherapie notwendig, waren das Anpassungen, die man planen wollte, hat sich da irgendetwas gezeigt? Ich frage danach, um einfach noch ein bisschen Futter zu bekommen, gerichtet an die Praktiker oder erst einmal an den Hersteller: War das Ihre Rationale, dass Sie dachten, auf jeden Fall müsste sich doch

die Lebensqualität bei den Kindern oder bei den Betreuern durch Verringerung der Krankheitslast verbessern können?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, zwei Fragen. Wer beantwortet sie? – Dr. Warger.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Danke für die Frage. – Zur Lebensqualität: Der CFQ-R als validiertes Instrument wurde für diese Kinder und auch für ihre Eltern bzw. Betreuer durchgeführt. Mit einem p-Wert von 0,06 war das Ergebnis zwar fast signifikant, aber nicht signifikant. Wir denken, es liegt daran, dass die Kinder einfach noch jung und in einem früheren Stadium der Erkrankung waren und dass da die Verbesserung in der Lebensqualität eben auch schwieriger zu zeigen ist.

Dann vielleicht noch etwas hinsichtlich der Frage des IQWiG zur Validierung, die angezweifelt wurde: Es ist richtig, dass in dieser Alterskategorie die Validierungsstudie nur mit einem Patienten durchgeführt worden ist. Das war beispielsweise auch der EMA bewusst, die dann gesagt hat, es wäre für die älteren Patienten, bei denen es dann eben mehr Patienten in der Validierungsstudie waren, vollkommen ausreichend gewesen, zumindest für die europäische Zulassungsbehörde, sodass sie eben den positiven Effekt auf die Lebensqualität trotzdem sehen – das kann man im EPAR nachlesen –, auch wenn es nur ein Trend ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Warger, diese Frage zwei ging wohl in Richtung Physiotherapie?

Frau Teupen: Genau, noch einmal die Frage, vielleicht dann auch an die Praktiker, ganz kurz.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Jetzt frage ich Herr Warger: Können Sie etwas dazu sagen? – Dann gebe ich die Frage weiter. – Nein, Herr Barker. – Herr Dr. Warger, können Sie etwas zum Thema Physiotherapie sagen? – Erst einmal erhält der pU das Wort.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Zu Ihrer zweiten Frage zur Physiotherapie: Wir haben hier die Zweifel an der optimalen Umsetzung von dem CF-Experten verstanden, sind aber absolut der Meinung, dass im Rahmen der Therapiefreiheit – das war ja auch protokollgerecht erlaubt – die BST, wie sie genannt wird, die bestmögliche symptomatische Therapie, optimal umgesetzt wurde. Wir führten dann weitere Analysen noch einmal extra durch, die wir mit der Stellungnahme auch eingereicht haben. Wir sahen dann, dass circa 10 Prozent keine Physiotherapie angewendet hatten. Das war in den Armen ausgeglichen. – Das war der Punkt eins, den wir in der Analyse gesehen haben.

Der Punkt zwei war, dass daran auch nicht mehr viel verändert wird. Also, wir haben zu Beginn in der Studie Physiotherapie, und von denjenigen, die keine Physiotherapie hatten, hat auch nur noch einer während der Studie Physiotherapie bekommen und die anderen nicht, sodass man davon ausgehen muss, dass es für diejenigen, die sie nicht bekommen haben, eben auch so optimal war.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Ich frage jetzt in die Runde nach diesen beiden Aspekten Lebensqualität mit einer kurzen Bewertung aus der Praxis oder Physiotherapie. – Ich fange an mit Herrn Professor Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Erstens zur Lebensqualität. Herr Barker hat es schon dargestellt, ebenso Frau Mehl. Glücklicherweise ist die Lebensqualität der meisten Kinder in diesem Alter gut bis annähernd normal. Deshalb ist Veränderung, Verbesserung der Lebensqualität auch als subjektiver Parameter aus unserer Sicht – aus praktischer Sicht, klinischer Sicht – kein guter Parameter, um die Wirksamkeit einer solchen Therapie zu erfassen.

Das Zweite war Folgendes; so habe ich Ihre Frage verstanden: Hat man eine Verbesserung dahin gehend gesehen, dass zum Beispiel weniger Physiotherapie erforderlich war?

(Frau Teupen nickt)

Es ging also praktisch die Reduktion – –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe gerade gesehen: Frau Teupen hat genickt; nur fürs Protokoll.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Sie hat genickt. – Das ist meines Erachtens ein ganz wichtiger Punkt: Die Reduktion der symptomatischen Therapie war kein Endpunkt der Studie; vielmehr ist ganz klar, dass die symptomatische Therapie fortgesetzt werden sollte. Aus praktischer und klinischer Sicht sagen wir allen Patienten, auch den älteren, die diese Medikamente jetzt als Standardtherapie bekommen: Zum jetzigen Zeitpunkt und bei der Korrektur, die wir damit erreichen, kann man die symptomatische Therapie nicht reduzieren, sondern muss sie bestmöglich fortgesetzt werden. Davon, dass sie bestmöglich fortgesetzt wurde, können wir insofern ausgehen, als diese Studien an wirklich etablierten Mukoviszidose-Ambulanzen und -Zentren durchgeführt wurden. Man erreicht dort – Herr Warger hat sich ein bisschen entschuldigt, dass nicht immer alles zu 100 Prozent gemacht wurde – bei den symptomatischen Therapien bei einer Erkrankung mit einem Therapieaufwand von mehreren Stunden am Tag – Inhalation, Medikamente, Physiotherapie – nie eine hundertprozentige Compliance. In dieser Richtung wollte ich mich dazu aus der Praxis äußern.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke; dies aus der Praxis. – Wir gehen kurz die Reihe der Kliniker durch. – Frau Dittrich, kurze Antwort zu beiden Punkten?

Frau PD Dr. Dittrich (FGM): Nein, da schließe ich mich Herrn Mall vollständig an.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Ich weiß nicht, ob Frau Pitzer oder Herr Barker sich äußern wollen? – Herr Dr. Barker.

Herr PD Dr. Barker (AkdÄ): Keine neuen Punkte, vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Dr. Mehl.

Frau Dr. Mehl (AGAM): Ich möchte mich dem auch anschließen und noch eine Sache hinzufügen: Ich glaube, wenn wir in diesem Alter Einschränkungen in der Lebensqualität haben, dann rühren sie vermutlich auch zum Teil von der Therapie her, die wir machen, weil das für die Patienten ein sehr hoher Zeitaufwand ist, den sie natürlich nicht immer mit Freude und gerne realisieren. Das ist sehr wichtig. Selbstverständlich wünschten wir uns eine Therapie, zweimal am Tag eine Tablette, sodass wir keinen zusätzlichen Therapieaufwand brauchten. Im Rahmen der jetzigen Studie aber war dies auch gewünscht, und es macht Sinn, dass die Patienten die intensive Therapie weiterführen, die sie zuvor hatten. Insofern

denke ich natürlich, dass wir bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren, wenn es dieser Therapieaufwand ist, der sie sehr beeinträchtigt, damit, dass wir ihn fortführen, daran eben auch nichts geändert haben, um sozusagen durch weniger Therapieaufwand eine Verbesserung ihrer Lebensqualität zu erreichen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Auf der Agenda stehen jetzt Herr Eyding, Herr Vervölgyi und Frau Geier. – Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich habe noch eine Rückfrage an Herrn Barker. Wir haben ja jetzt gehört, der LCI ist allgemein anerkannt. Sie kommen aber trotzdem zu dem Verdikt: kein Zusatznutzen. Liegt das daran, dass Sie glauben, dass er zwar irgendwie ein validiertes Surrogat ist, aber die Studiendauer einfach zu kurz ist, sodass die Studie in der Hinsicht kritisiert werden muss, oder erhoffen Sie sich von einer längeren Studie, dass Sie noch Validierungsdaten bekommen, um den LCI überhaupt erst einmal zu validieren? Es hört sich ein bisschen so an, dass Sie ihn eigentlich schon als Surrogatendpunkt akzeptiert haben und die Studie einfach zu kurz ist.

In diesem Zusammenhang habe ich noch die Frage, wie Sie einschätzen, dass man bei den Exazerbationen eigentlich eher negative Effekte sieht und ob das nicht eher einer Validiertheit dieses Endpunktes widerspricht. Vielleicht können Sie noch einmal dazu Stellung nehmen, warum Sie dann eigentlich doch zu keinem Zusatznutzen kommen und wie Sie diese Exazerbationen einschätzen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Barker oder Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex Pharmaceuticals): Ich würde damit anfangen, den ersten Teil der Frage zu beantworten, weil das unseres Erachtens jetzt eine falsche Wahrnehmung war. Sie haben gesagt, wir hätten bezüglich des LCI keinen Zusatznutzen gesehen; das ist nicht der Fall. Wir haben ein signifikantes Ergebnis, was auch dazu – –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das habe ich immer so verstanden. Ich bin jetzt also etwas irritiert.

Herr Eyding: Genau. Ich habe auf die Stellungnahme von Herrn Barker von der AkdÄ Bezug genommen und nicht auf Herrn Banik. Herr Barker war gemeint.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das kam bei mir auch akustisch anders an. Okay, gut. – Herr Barker.

Herr PD Dr. Barker (AkdÄ): Ich kann gerne darauf eingehen. Wir haben uns anders als das IQWiG in Bezug auf die Bewertung des Parameters IQWiG und seine potenzielle Eignung als Surrogatendpunkt geäußert, also LCI als Surrogatendpunkt. Der Grund unserer Stellungnahme, die Studiendauer von 24 Wochen sei noch unglücklich kurz, um über einen echten Zusatznutzen entscheiden zu können, hängt auch nicht damit zusammen, dass wir uns noch zusätzliche Validierung für den LCI gegen andere Parameter in der gleichen Studie erhofft haben. Der LCI ist, wie Frau Dittrich ja auch ausgeführt hat, schon seit vielen Jahren in vielen anderen Studien auch an jungen Mukoviszidose-Patienten integriert, und es gibt viele Daten dazu. Vielmehr waren die von uns gewünschte längere Studiendauer und die Berichte über die Langzeitanwendung im Konsens der Arzneimittelkommission eher in der

Hinsicht gedacht, dass das, was der LCI mit einem ja wohl statistisch signifikanten Ergebnis in der Studie – ungefähr das Doppelte der Standardabweichung war der Unterschied zwischen Placebo- und Verum-Gruppe – ergab, darauf hinweist, dass dieser Surrogatparameter einerseits noch schärfer zwischen den Gruppen trennt und dass andererseits auch andere Parameter, zum Beispiel das Auftreten von pulmonalen Exazerbationen, die eben in dieser Altersgruppe ein relativ seltenes Ereignis sind, oder auch andere Lungenfunktionsparameter wie FEV₁, über einen längeren Zeitraum einen klaren Trend zeigen und dass zudem die Verträglichkeit, die ja gerade bei jungen Kindern in einer Langzeittherapie ein wichtiger Parameter ist, überzeugend gezeigt wird.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Barker, danke für die nochmalige Klarstellung. Wenn man Ihre Stellungnahme gelesen hat, war es eigentlich eindeutig. – Herr Professor Mall, Sie wollen ergänzen? – Ich schaue jetzt ein bisschen auf die Uhr. Ich bitte um Nachsicht, wir hatten schon spät angefangen, weil die erste Anhörung lang gedauert hat. Aber jetzt müssen wir schauen, dass wir im Grunde zügig zum Ende kommen.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Darf ich noch eine ganz kurze Anmerkung zur Bedeutung des LCI machen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ja, klar.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Wir haben hier in Deutschland, im Deutschen Zentrum für Lungenforschung, vor kurzem eine Studie gemacht, in deren Rahmen wir LCI mit gleichzeitig durchgeführten MRT-Untersuchungen der Lunge verglichen haben, um zu gucken: Wie korreliert denn dieser Surrogatparameter mit strukturellen Lungenveränderungen? Dabei haben wir – die Daten sind auch publiziert – ganz deutlich Folgendes gesehen: Auch bei kleinen Kindern, auch in dem Alter, über das wir heute sprechen, korreliert der LCI mit Schleimverstopfung, mit entzündlicher Verdickung der Atemwege und mit anderen funktionellen und strukturellen Veränderungen. Das heißt, wir können davon ausgehen, dass das wirklich ein objektiver Parameter ist. Das ist auch das, was in den letzten Jahren in der wissenschaftlichen Community wichtig war zu etablieren, um objektive, quantitative Beurteilung von Therapieeffekten vornehmen zu können und uns nicht sozusagen auf weiche Parameter wie Lebensqualität und Exazerbation, die wir in dem betreffenden Alter noch nicht gut erfassen können, in einem frühen Krankheitsstadium verlassen zu müssen. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Eyding, hatten Sie noch eine Nachfrage?

Herr Eyding: Ich habe noch eine zweite Frage an den pU, die im gleichen Zusammenhang steht, und zwar, was die symptomatische Therapie angeht. Sie haben jetzt noch Daten zu den Änderungen der symptomatischen Therapien im Verlauf der Studie nachgereicht. Das haben Sie aber nicht für die inhalativen Therapien gemacht. Meine Frage wäre jetzt also: Was ist mit den inhalativen Therapien im Studienverlauf passiert? Ist das auch angehoben worden, abgesenkt worden, ist das in den Armen unterschiedlich?

Ein weiterer Punkt ist mir auch nicht ganz klar: Zu Baseline haben Sie ja keine hundertprozentige Abdeckung mit einer der beiden inhalativen Therapien, also entweder mit Dornase oder mit Kochsalz. Sind denn alle Patienten zu Baseline mit einer von beiden

behandelt worden? Wie ist also die Rate an Behandlung von Patienten mit inhalativen Therapien überhaupt zu Baseline?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer kann dazu was sagen, Herr Barker oder Herr Banik? – Herr Banik, versuchen Sie es.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex Pharmaceuticals): Ich fange einmal an und beginne gleich beim Schluss: Die Daten, die die Kombinationen von inhalativen Therapien waren, können wir jetzt nicht aus dem Kopf reproduzieren, weil sie so auch im Studienbericht nicht enthalten waren. Das könnten wir aber rückwirkend analysieren und suchen. Es waren ja aber in beiden inhalativen Therapien und zuzüglich der inhalativen Antibiotika bereits sehr hohe Werte vorhanden. Das heißt, dass jemand ganz ohne Inhalation hinkommt, ist eigentlich aufgrund der standardmäßigen bestmöglichen symptomatischen Therapie nicht zu erwarten. Aber 100 Prozent werden, wie vorher schon gesagt wurde, eben selten erreicht. Insofern gehen wir davon aus, dass das sehr gut erfüllt war. Im Verlauf haben wir das in der Stellungnahme nicht noch einmal extra angeschaut, weil es eben erstens bei Baseline so hoch war und weil zweitens dieser Punkt vom IQWiG nicht infrage gestellt wurde. Wir haben sozusagen zunächst auf diesen Kritikpunkt geantwortet.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Warger, wollen Sie jetzt noch Daten dazu nachliefern, oder wie sieht es aus? Können Sie, und, wenn ja, wie schnell? – Herr Warger oder Herr Banik; ich weiß nicht, ob Sie hierauf antworten können.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Es gibt sicherlich eine Überlappung. Die Analyse, wie viel Prozent der Patienten beides haben, also zum Beispiel Dornase alpha und inhaliertes Kochsalz oder irgendetwas anderes, haben wir so nicht gemacht, sondern einfach die absoluten Prozente genannt. Ich wüsste jetzt, ehrlich gesagt, spontan nicht, wie man das machen würde. Man könnte es theoretisch schon machen; aber es ist die Frage, wie wichtig Ihnen das ist. Wenn es Ihnen wichtig ist, dann kann man das machen, und wenn nicht, dann würden wir es so stehen lassen. Da müssten Sie uns dann halt einfach sagen, wie Sie sich besser fühlen.

Zur zweiten Frage. Wir haben uns auf antibiotische Therapie und Physiotherapie konzentriert, weil das dem IQWiG wichtig war. Sie hatten dann nicht zum Beispiel auf inhaliertes Kochsalz abgehoben. Wir wollten im Prinzip auch nur zeigen, dass während der Studie intensiv verändert wurde, dass es also möglich war und auch so geschehen ist, und dass diese Experten an den weltbesten Zentren bei praktisch atherapierten Kindern, die alles bekommen, was es gibt, schon die richtigen Entscheidungen treffen. Im Endeffekt ging es uns darum, dies zu zeigen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank, Herr Warger. – Nur von mir aus ein Hinweis: Wenn hier aus diesem Kreis eine Bitte oder eine Anregung kommt, so müssen Sie im Grunde diese Bitte nicht aufnehmen; Sie können es machen. Wenn Sie es machen sollten, dann sollten Sie nur relativ zügig eine Antwort geben. Also, das stelle ich Ihnen jetzt insofern anheim. Ich kann im Grunde nicht beurteilen, ob es geht, wie aufwendig das ist, wie schnell das geht usw. Deswegen von mir im Grunde der Hinweis: Sie sind nicht in der Verpflichtung, irgendetwas zu machen; Sie können es machen. Wenn Sie es tun, dann relativ zügig. Ich lasse das mal so stehen. – Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich habe eine Nachfrage dazu. Es geht ja tatsächlich um die Umsetzung der zVT als bestmögliche symptomatische Therapie. Dazu gehört selbstverständlich auch die inhalative Therapie. Ich muss jetzt an das IQWiG zurückfragen, ob sie sich in ihrer Kritik auf bestimmte Formen der bestmöglichen symptomatischen Therapie beschränkt haben oder ob das auf alles geht. Aber im Grunde genommen geht es ja darum, dass man auch diese Basisparameter im Grunde genommen aufrechterhalten hat. Das ist am besten zu zeigen, wenn man die Daten tatsächlich vorlegt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Also, im Grunde hat sich das IQWiG ja schon tendenziell dazu geäußert. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich kann das kurz ergänzen. Es ist halt so, dass wir als zweckmäßige Vergleichstherapie die beste symptomatische Therapie haben. Wir haben hier eine Studiensituation, in der die Prüfer angehalten waren, die symptomatische Therapie möglichst stabil zu halten. In einer solchen Situation, wenn ich eigentlich aber die bestmögliche möchte, dann muss ich mir das natürlich ganz genau angucken. Unsere Kritik richtete sich jetzt nicht darauf – –

Der Hersteller, so muss man noch dazu sagen, hat sich in seinem Dossier eigentlich überhaupt nicht dazu geäußert. Alle Angaben, die wir in der Bewertung haben, haben wir uns sozusagen aus den Studienberichten zusammengesucht. Um vielleicht auch Ihre Entscheidung zu unterstützen, merke ich Folgendes an: Um das beurteilen zu können, muss man eigentlich auch wissen, ob es tatsächlich erstens bestmöglich gewesen und ob zweitens eine bestmögliche Anpassung im Verlauf der Studie möglich gewesen ist, und dies immer vor dem Hintergrund, dass eigentlich die Prüfer angehalten waren, das stabil zu halten. Das war auch keine spezifische Kritik an einzelnen Abschnitten; das bezog sich allgemein darauf, weil die Informationen, die wir in den Studienberichten gefunden haben, eigentlich auch nicht ausreichend waren, wie wir auch beschrieben haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Das haben wir jetzt erläutert. – Herr Banik, jetzt müssen Sie einfach für sich entscheiden, wollen Sie oder wollen Sie nicht? – Okay.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex Pharmaceuticals): Mich überrascht Ihre jetzige Wortmeldung doch etwas, weil das IQWiG ja sehr genau untersucht hat, was sozusagen an Indizien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorhanden ist. Es stimmt auch nicht, dass das im Dossier gar nicht steht, sondern mit den Baseline-Charakteristika sind ja die einzelnen Begleitmedikationen bei Baseline sehr ausführlich dargestellt worden. Wir haben relativ wenig Daten im Verlauf und haben sie auch nicht vorgelegt – das sage ich auch nur einmal als Hintergrund –, unter anderem deshalb, weil der G-BA in mehreren vorhergehenden Verfahren bei analogen Studientypen dieses Vorliegen der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch immer als gegeben angesehen hat. Deshalb haben wir von vornherein sozusagen auch das Augenmerk aus Ihrer Sicht wohl zu wenig darauf gelegt.

Wir haben jetzt die Dinge nachgereicht, die Sie speziell kritisiert hatten, nämlich Physiotherapie, antibiotische Therapie und diätetische Maßnahmen, soweit wir eben konnten. Ich denke, dass es ein größerer Aufwand ist, wobei ich auch nicht beurteilen kann, wie schnell diese Analysen vorgelegt werden können, weil das in der Zentrale in Vertex gemacht werden muss. Ich meine, dass die Daten zur Kombinationsinhalation vielleicht nicht einmal die wichtigsten sind, sondern eben das, was Sie jetzt sagen, also im Verlauf erfolgte

Änderungen an anderen Therapien; das ist dann ein sehr weites Feld. Ich denke, auch weil bei Baseline eine so hohe Ausschöpfung der besten symptomatischen Therapie vorhanden ist und gezeigt werden konnte, war es jetzt nicht naheliegend, zu sagen, dass in den 24 Wochen in der Studiensituation, in diesen speziellen Zentren da Reduktionen stattgefunden haben, was ja die einzige Vermutung sein könnte, die sozusagen an der Validität der Studie und an dem Vorhandensein der zVT zweifeln ließe.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Herr Banik, von mir aus jetzt doch noch einen Hinweis: Das, was in dem Votum und in der Aussage von Herrn Vervölgyi steht, ist ja nicht in Stein gemeißelt. Vielmehr muss sich der Ausschuss im Grunde mit diesem Thema beschäftigen; ob er der Positionierung des IQWiG folgt oder nicht, und dem greife ich jetzt überhaupt gar nicht vor. Sie können jetzt im Grunde für die Position noch einmal die Fragestellung von Herrn Eyding mitnehmen. Meine Bitte wäre nur noch, zu schauen, wie Sie damit umgehen. Das ist letztlich Ihre Entscheidung, und wenn Sie dahin kommen, Sie können und sollten Zahlen nachliefern, dann tun Sie es. Eine Verpflichtung dazu besteht nicht. Ich sage im Grunde einfach nur: Wenn Sie es für opportun halten, sollten Sie es relativ zügig machen. Nehmen Sie es vielleicht so mit. – Herr Warger.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Meines Erachtens brächte es keine neuen Informationen, wenn eine solche Analyse gemacht würde. Wir haben eindeutig gezeigt, dass die Therapie flexibel war, dass sie intensiviert werden konnte. Das heißt, selbst wenn man jetzt noch einmal mit einer anderen symptomatischen Therapie etwas Analoges zeigt, dann gibt das nicht mehr Information als das, was wir jetzt schon haben. Selbst wenn ich dann sagen kann, x Prozent haben diese Überlappung, ein anderer Prozentsatz hat jene Überlappung, beantwortet dies meiner Meinung nach keine einzige Frage über das hinaus, was wir jetzt bereits beantwortet haben. Von daher denke ich, dass wir es nicht machen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. Ich will Sie jetzt auch gar nicht festlegen, sondern kann Ihnen nur etwas empfehlen, Sie müssen sich ja gar nicht in dieser Sekunde festlegen, sondern ich sage nur: Wenn Sie es überlegen wollen, können Sie noch einmal überlegen; aber wenn Sie etwas tun wollten, dann sollten Sie das relativ zügig machen. Sie können auch heute rundweg sagen: Nein, lehne ich ab. Insofern ist es egal. Ich versuche nur, Ihnen eine Brücke zu bauen. – Herr Warger.

Herr Dr. Warger (Vertex Pharmaceuticals): Ja, danke. – Wenn jemand beschreiben könnte, was wir tun sollen, dann würden wir das machen. Aber so, wie das jetzt im Raum steht, hört sich das nicht sinnvoll an über das hinaus, was wir bereits gemacht haben. Also, wir machen es gerne, wenn jemand einen konkreten Vorschlag hat, und ansonsten lassen wir es so stehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, alles klar; gut. – So, jetzt Herr Vervölgyi, Sie hatten sich noch einmal gemeldet. Ist das erledigt, oder wie sieht es aus?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, ich hatte mich schon vor geraumer Zeit gemeldet.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ja, das mag sein. Die Anhörungen ziehen sich heute eben etwas hin.

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, genau. – Deswegen muss ich auch ein bisschen ausholen. Ich wollte noch ein paar Punkte ansprechen, die auch alle schon genannt worden sind.

Ich beginne mit dem LCI. Ich habe sowohl in der Anhörung hier als auch in den Stellungnahmen ein paar Sachen mitbekommen, beispielsweise, dass der LCI prognostisch wertvoll ist, ebenso zur Therapiesteuerung, dass er mit dem Schichtröntgen korreliert, was sozusagen auch erst einmal „nur“ ein Biomarker ist, und dass er vor allen Dingen ein objektives Maß ist. Mir fehlt da ein wenig der Bezug zu dem, was wir eigentlich hier untersuchen wollen, nämlich: Ist er tatsächlich direkt spürbar für die Patienten, patientenrelevant? Dazu habe ich bisher zumindest hier in der Anhörung und, so meine ich, auch in den Stellungnahmen noch nichts gehört. Wenn man sich die Literatur ansieht und auch ein wenig die Diskussion Revue passieren lässt, die wir bisher gehört haben, war es eigentlich maßgeblich so: Ja, es ist ein Surrogatparameter.

Wenn man ihn als Surrogatparameter sieht, dann braucht man auch adäquate Methoden, um zu zeigen, dass er ein validierter Surrogatparameter ist. Dann muss man sich erstens genau überlegen, wofür er ein valider Surrogatparameter ist, welchen patientenrelevanten Endpunkt, der in der Zukunft liegt, ich voraussagen möchte, und zweitens, ob das die Exazerbationen sind oder ob es insgesamt die Lungenfunktion ist, wie auch immer das sein mag. Es könnte zum Beispiel auch die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten sein, die jetzt als Kinder noch in der Studie sind, usw. All dies soll eben anhand der bestehenden, vielfach beschriebenen Methoden zur Validierung von Surrogatparametern geschehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Vervölgyi, ich versuche kurz zusammenzufassen. Es geht in die Richtung: Sind es im Grunde genommen reine Laborwerte, über die wir reden, oder merkt der Patient etwas, kann er atmen, kann er nicht atmen, kann er laufen, kann er nicht laufen? So ähnlich war es gemeint.

Herr Dr. Vervölgyi: Darum geht es, genau.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Hat es also eine Relevanz für die körperliche Tätigkeit? – Okay?

Herr Dr. Vervölgyi: Genau. Das ist das Erste. – Das Zweite, was jetzt ebenfalls angeklungen ist, war: Man möchte möglichst frühzeitig therapieren und sieht darin schon den Zusatznutzen dieser Kombination von Lumacaftor/Ivacaftor. Meine Frage steht tatsächlich damit im Zusammenhang, dass wir hier uns mit den Methoden der evidenzbasierten Medizin beschäftigen. Also, ich habe das hier aus der Anhörung so mitgenommen: Ja, man möchte das möglichst früh behandeln, und zwar aus verschiedenen Gründen. Das ist zunächst einmal nachvollziehbar. Man möchte den Kindern – das kann, glaube ich, jeder hier teilen – möglichst früh eine möglichst gute Therapie zuteilwerden lassen. Die Frage ist: Gibt es belastbare Evidenz, die zeigt, dass eine frühere Therapie von Vorteil ist – wir sind jetzt auch in dem Bereich zwischen 6 und 11 Jahren; ab 12 Jahren haben wir ja schon den Zusatznutzen, jetzt ab 6 –, also dann, wenn man statt bei Patienten ab 12 Jahren bereits bei Kindern von 6 Jahren beginnt, die Therapie zu machen? Gibt es dazu belastbare Studien und Daten? Das habe ich bisher noch nicht gehört.

Ich merke noch einen Punkt zu dem an, was Herr Warger eben zur Validierung des CFQ-R gesagt hat: Es ging nicht darum, dass nur ein Kind zwischen 6 und 12 Jahren bei der Validierung des Fragebogens teilgenommen hat, sondern tatsächlich bei der Validierung der

MID. Ist also diese minimale wichtige Differenz tatsächlich inhaltlich begründet und an den Patienten untersucht worden, die wir hier haben? Darum ging es, nicht um den Fragebogen selber.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Vervölgyi, ich habe die Frage zwei nicht verstanden. Meinen Sie jetzt Studien mit der Altersgruppe von 6 bis 11, oder meinen Sie unter 6?

Herr Dr. Vervölgyi: Nein, Studien mit Kindern von 6 bis 11 Jahren. Mir geht es um das Zulassungs- bzw. Anwendungsgebiet, und wir wollen ja sagen, ob wir einen Zusatznutzen für dieses Anwendungsgebiet haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie wollen wissen, ob es dazu Studien gibt? – Okay, gut. Ich wollte nur zur Sicherheit nachfragen. – Ich fange einmal mit Herrn Professor Mall an.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Ein ganz kurzer Kommentar: Ich meine, wenn man bei einem Kind, dem es aufgrund einer intensiven symptomatischen Therapie gesundheitlich gut geht, mit einer schweren genetischen Erkrankung, hinsichtlich derer wir wissen, dass, wie gesagt, bei täglich stundenlanger Therapiedauer ein Leben lang die Lebenserwartung jetzt im frühen Erwachsenenalter liegt, erklärt, man ignoriere quantitative Endpunkte der Lungenfunktion, solange sie für das Kind nicht zu einer spürbaren Verbesserung führten, man ziehe darüber hinaus Endpunkte wie Mortalität heran, fordere also Mortalitätsendpunkte, Exazerbationsendpunkte, dann ist dies in dem Kontext, in dem wir uns bewegen – eine genetische Erkrankung, deren Verlauf wir genau kennen, und die jetzt bestehende Möglichkeit einer kausalen Therapie, die direkt am Basisdefekt ansetzt –, auch dann, wenn es Ihren Regularien entspricht, eine gewisse Ignoranz im Umgang mit den Daten.

(Zurufe)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie haben sich jetzt sehr vornehm ausgedrückt; man hätte es etwas anders ausdrücken können. – Frau Dittrich, und dann würde ich zu Herrn Barker herübergabe. – Frau Dittrich. – Aber die Frage zwei war noch nicht beantwortet. Gibt es hierzu Studien, oder wie sieht es aus?

Frau PD Dr. Dittrich (FMG): Ja, ich habe auch noch etwas zur Frage zwei. – Ich muss mich als Kinderärztin auch gegen dieses „spürbar versus patientenrelevant“ etwas verwehren, weil eine Lungenfunktion nicht spürbar bis zu einem Zeitpunkt ist, wo der Patient schon nah an der Lungentransplantation ist. Wir haben immer wieder Kinder, die noch im Sportverein ihrem Sport nachgehen und sagen, mir geht es gut. Die würden nicht sagen: Ich habe eine spürbare Veränderung der Lungenfunktion. Sie brauchen, um diese Veränderung zu spüren, einen LCI-Anstieg von, so würde ich sagen, etwa 10 Punkten und einen FEV₁-Abfall von etwa 30 Prozent. Wir müssten, um das spürbar zu machen, über Jahrzehnte hinweg Studien durchführen, und das – da muss ich mich Herrn Professor Mall noch einmal anschließen – halte ich in diesem Kontext doch für etwas schwierig.

Im Hinblick auf die Evidenz, die wir für frühe Therapien haben, kann man vielleicht anführen, dass all die symptomatischen Therapien, die wir bereits anwenden, in einem ähnlichen top-down approach bei den CF-Patienten eingeführt wurden, dass alle diese Therapien ja zunächst an Erwachsenen in Studien untersucht worden sind und dann Kinderstudien

erfolgten. Ich weiß nicht, ob Sie Überlebensdaten aus den großen Registern kennen, aus dem amerikanischen oder dem europäischen Register, anhand derer Sie sehr genau sehen können, wann es zur Zunahme von Überleben kommt: Das sind nämlich genau diese Punkte, an denen neue Therapieformen wie Dornase, wie hypertones Kochsalz, wie Pankreasenzyme eingeführt wurden. Insofern gehen wir natürlich davon aus, dass auch solche modulatorischen Therapien solche Zuwächse an Überleben liefern werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Barker, können Sie noch etwas dazu sagen? – Herr Vervölgyi, ich habe gesehen, dass Sie sich gemeldet haben. – Herr Barker.

Herr PD Dr. Barker (AkdÄ): Den Punkt spürbare Relevanz von LCI kann ich bestätigen, ebenso die Kritik daran, die schon Herr Professor Mall geäußert hat, unterstützen. Wir haben sehr klare Biomarker oder letztlich Parameter wie den LCI. Bei gesunden Kindern – da gibt es viele Referenzdaten – haben wir einen LCI von ungefähr 7. Die dank bestmöglicher Vergleichstherapie relativ gesunden Kinder in dieser Studie hatten einen mittleren LCI von ungefähr 10; wir wissen, das kann sehr variieren. Das, was wir hier in dieser Studie sehen, ist ja nicht das natürliche Gesicht der Mukoviszidose; sondern das, was all das, was bisher schon wissenschaftlich entwickelt wurde, erreicht hat. Dieser Wert konnte durch die Therapie in dieser 24-Wochen-Studie auf einen Durchschnitt von 9 gesenkt werden. Es ist also ein methodisches Dilemma, dass wir nicht 50 Jahre warten wollen, um bei einer solchen langfristigen Erkrankung unter Vergleichstherapie Mortalitätsendpunkte zu untersuchen. Aber genau dafür sind Surrogatendpunkte ja da. Meines Erachtens kann man auf der vorhandenen wissenschaftlichen Evidenz gut basieren, dass LCI ein valider Endpunkt sowohl für das Surrogat Exazerbationshäufigkeit als auch für das Surrogat prospektive Lebenserwartung bei Mukoviszidose ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Frau Dr. Mehl, wollen Sie sich dazu äußern?

Frau Dr. Mehl (AGAM): Ich möchte mich ganz gerne noch einmal kurz äußern. Zu dem Punkt, als Sie gefragt haben, ob uns Studien bekannt seien, wenn eine Therapie ab 12 oder eben schon ab 6 Jahre eingeführt ist, muss ich gestehen: Exakt in diesem Alterszeitraum weiß ich dazu nichts; vielleicht wissen es meine Kollegen. Aber wir haben schon gesehen – das ist ein Grund, warum das Neugeborenencreening bei Mukoviszidose eingeführt wurde –,

(Frau Bickel: Eben!)

dass es sehr wohl einen relevanten Unterschied macht, ob wir eine Therapie im Alter von zwei bis drei Jahren oder von zwei bis drei Monaten einführen. Das ist nicht die Altersgruppe, über die wir jetzt reden; aber das unterstützt durchaus folgende Aussage: Frühestmögliche Therapie hat sehr wohl einen klinisch relevanten Effekt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Vervölgyi, wollen Sie noch äußern?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, ich will nur zu dem Punkt Ignoranz noch einmal etwas sagen. Mir geht es gar nicht darum, irgendwie hier zu sagen, diese Daten seien alle nichts wert. Ich weiß auch, in welcher Situation wir sind; ich glaube, alle, die Kinder haben, können nachvollziehen, dass man da natürlich eine möglichst gute Therapie haben möchte. Aber ich möchte ebenfalls betonen, dass man auch bei den Daten bleiben sollte. Wenn man sich die

Literatur zum LCI ansieht, so ist sie immer noch sehr kritisch, was die tatsächliche Aussagekraft angeht. Zumindest sagen die Veröffentlichungen, man brauche mehr Evidenz, um zu sagen, das sei ein validiertes Surrogat. Das ist einfach so. Das sagen mehrere, das kann man in der Literatur nachlesen. Ich will noch einmal herausstreichen, dass, wenn man das als Surrogat verwendet, es immer wichtig ist, dass man auch valide Daten dazu hat, sodass sie tatsächlich rechtfertigen, Aussagen daraus zu treffen. Das ist alles, was ich dazu sagen möchte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Aber, Herr Vervölgyi, wie wir letztlich damit umgehen, das sollten Sie in der nachfolgenden Sitzung darlegen. Es ging heute nur darum, die Positionierung vom IQWiG und die Positionierung von Klinikern zu kennen. Sie kennen wir jetzt, und damit muss sich das Gremium beschäftigen. – Herr Professor Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Ein ganz kurzer Kommentar, warum in den wissenschaftlichen Publikationen immer noch steht oder stehen muss, es sei ein neuer Endpunkt, der weiter validiert werden müsse usw. Ein wesentlicher Grund ist, dass die FDA – das ist ein ganz ähnlicher Ansatz wie bei Ihnen – eben FEV₁ als Zulassungsendpunkt, als Lungenfunktionsendpunkt fordert. Deshalb muss man aus einer gewissen dogmatischen Situation heraus als Wissenschaftler dies in einer Publikation entsprechend vorsichtig formulieren.

Herr Barker hat dargestellt, dass wir mittlerweile mit hypertonem Kochsalz und mit DNase Ansprechen auf Therapie mit dem Endpunkt LCI gesehen haben, und wir haben jetzt eben auch in dieser Studie Ansprechen gesehen. Ebenso haben wir bei Patienten mit der sogenannten G551D-Mutation mit dem LCI Ansprechen auf die Modulatortherapie mit Ivacaftor gesehen. Das heißt, wir haben im Moment eine Reihe von unabhängigen Studien in unterschiedlichen Altersklassen einschließlich 6 bis 11 Jahre und darunter, die eine Verbesserung der Lungenfunktion als quantitativen objektiven Parameter gezeigt haben. Das möchte ich nur einmal kommentieren, auch im Kontext, warum man in der wissenschaftlichen Literatur immer noch eine gewisse vorsichtige Formulierung stehen hat. Aber die Evidenz hat vor allem in den letzten ein bis zwei Jahren deutlich zugenommen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Geier, Sie haben sich vor langer Zeit gemeldet.

Frau Dr. Geier: Ich mache es ganz kurz. Ich gehe noch einmal auf einen Endpunkt ein, der jetzt noch nicht so viel zur Sprache gekommen ist, der aber sehr relevant ist, und zwar die pulmonalen Exazerbationen. Sie hatten wir auch schon für die älteren Kinder bewertet. Hierbei ist ja sehr auffällig, dass in dieser Studie mit einem Hazard Ratio von 1,33 ein numerischer Nachteil vorliegt, der zwar nicht signifikant ist, aber eben ein Wert über 1 vorliegt, während wir im Erstdossier bei den über 12-Jährigen da deutliche Vorteile hatten. Jetzt ist die Frage an die Kliniker: Wie erklären Sie sich das? Haben Sie auch in Ihrer Praxis irgendwie Kinder gesehen, die von dieser Therapie vielleicht nicht profitieren? Im Prinzip lautet die Frage also: Gibt es da Subgruppen, oder wie würden Sie sich diese Diskrepanz zwischen diesen doch sehr unterschiedlichen Schätzwerten erklären?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Geier, ich würde Ihre Frage zunächst an den pU geben – Herr Banik, wenn Sie sich dazu äußern –, und dann kommen die Kliniker, damit sie die Chance haben, dazu etwas zu sagen. – Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex Pharmaceuticals): Ganz kurz eine technische Frage, bevor wir in die Interpretation einsteigen, was natürlich unbenommen ist. Ich würde darum bitten, doch numerische Hazard Ratios oder Rate Ratios oder relative Risiken bei p-Werten von 0,4 bis 0,8 nicht überzuinterpretieren. Es handelt sich also bei dieser kleinen Zahl von Exazerbationen, die aufgetreten sind, um reine Zufallsschwankungen, denen wir wirklich nicht zu viel Gewicht beimessen sollten, auch in die andere Richtung. Wenn es in die andere Richtung ausgeschlagen hätte, vielleicht mit einem relativen Risiko von 0,7 und einem p-Wert von 0,5, hätten wir das auch nicht ausgenutzt. Also, da sollte man erst einmal methodisch eine gewisse Vorsicht walten lassen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay.

Frau Dr. Geier: Aber selbst der untere Wert des Konfidenzintervalls liegt über dem Wert, den wir in der anderen Population gesehen haben: Der mittlere Wert liegt bei 0,7, und bei den anderen war allein der Schätzer bei 0,6. Man sieht ja durchaus eine Tendenz, auch wenn die Zahlen natürlich klein sind; da gebe ich Ihnen recht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex Pharmaceuticals): Ebenfalls noch einmal technisch und ganz kurz: Für untere Konfidenzintervallgrenzen gilt das Gleiche wie für den Punktschätzer, dass man sie aufgrund von sehr geringen Stichprobenumfängen nicht überinterpretieren darf.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – So, jetzt die Frage an die Kliniker: Gibt es dazu noch eine Positionierung? – Keine. Schweigen. – Frau Dittrich.

Frau PD Dr. Dittrich (FGM): Aus wissenschaftlicher Sicht halte ich das auch für äußerst schwierig. Wir wissen, dass Exazerbationen in diesem Lebensalter deutlich geringer sind als bei den älteren Patienten über 12, wobei ja außerdem – das muss man auch noch einmal der Fairness halber erwähnen – wenige Patienten in dem Alter über 12, sondern im Wesentlichen über 18 eingeschlossen wurden, die noch einmal deutlich mehr Exazerbationen haben. Wir sprechen über eine seltene Erkrankung, sodass selbst die großen Studienzentren wenige Patienten einschließen,

(Herr PD Dr. Barker [AkdÄ] nickt)

sodass ich – wir haben Patienten eingeschlossen – sicherlich dazu, ob ich die Erfahrung gemacht habe, dass sich das auswirkt, keine statistischen Aussagen treffen würde.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Herr Barker, Sie haben genickt, aber das kann man im Protokoll nicht sehen.

Herr PD Dr. Barker (AkdÄ): Ich nicke gern noch einmal offiziell fürs Protokoll. Meine Antwort ist genauso, dass es an der sehr niedrigen, auch erwartungsgemäß niedrigen Exazerbationsrate und zufälligen Schwankungen liegt. Gerade das, was bei den Älteren als Problem beschrieben war, die respiratorischen unerwünschten Wirkungen in der Anfangsbehandlungsphase, wurde in dieser jungen Altersgruppe nicht gesehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Professor Mall.

Herr Prof. Dr. Mall (Charité): Ich stimme dem zu, was gesagt wurde. Ein Zusatzaspekt: Exazerbationen in diesem Alter werden oft durch Virusinfekte ausgelöst. Sie deuteten ja auch darauf hin: In unterschiedlichen Studien zeigen sich unterschiedliche Exazerbationsraten. Es kann durchaus eine Erklärung dafür sein, in welcher Jahreszeit Studien durchgeführt wurden und wie die epidemiologische Situation hinsichtlich akuter viraler Infekte in dem Land ist, in dem sie durchgeführt wurden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke für den Hinweis. – Herr Eyding, Sie hatten sich noch einmal gemeldet? – Nicht? Okay.

Ich frage noch einmal in den Raum: Gibt es noch ergänzende Fragen, Zusatzfragen etc. pp.? – Das ist nicht der Fall. Somit können wir zum Abschluss der Anhörung kommen. Ich bitte um Nachsicht, dass es so lange gedauert hat, aber es war ein interessantes Thema. – Herr Zinggeler, wenn Sie Stellung nehmen wollen als Resümee – das ist Usus eigentlich hier in diesem Kreis –, dann hätten Sie jetzt das Wort. – Bitte sehr.

Herr Zinggeler (Vertex Pharmaceuticals): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Meine Damen und Herren, vielen Dank für das Gespräch heute. Ich fasse nur ganz kurz zusammen, was wir heute gehört haben: Bei den betroffenen Patienten mit zystischer Fibrose werden schon früh, sogar schon im Mutterleib, körperliche Funktionen eingeschränkt, und nach der Geburt verschlechtern sich diese körperlichen Funktionen bis zu einem frühen Tod. Das Therapieziel ist, Gesundheit, besonders die Lungenfunktion, zu erhalten. Wir sind überzeugt, dass der frühe Einsatz von Orkambi dazu beiträgt und ganz profunde Verbesserungen des Krankheitsverlaufs sowie des Gesundheitszustandes der Patienten ermöglicht. Dies konnte auch mit der klinischen Evidenz bei Kindern zwischen 6 bis 11 Jahren und 12 Jahren gezeigt werden und belegt den Zusatznutzen für Orkambi. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. Ich danke Ihnen, Herr Zinggeler, ich danke für die Teilnahme heute. Ich danke insbesondere den Klinikern für die diversen Auskünfte etc. pp. Ich fand es interessant, hochspannend; Sie können davon ausgehen, auch das wird in die endgültige Bewertung einfließen, ebenso wie sämtliche Unterlagen, die bislang da waren. Jedenfalls danke, dass Sie da waren.

Ich schließe offiziell die Anhörung und wünsche Ihnen einen guten Heimweg. Machen Sie es gut!

Schluss der Anhörung: 12:58 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2012-B-050 Lumacaftor+Ivacaftor

Stand: November .2012

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

Lumacaftor+Ivacaftor

Zur Behandlung der zystischen Fibrose mit der F508del Mutation

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Aztreonam, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa, Mannitol, Pankreatin, Tobramycin
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Atemtherapie (entsprechend Heilmittel-Richtlinie)
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	nicht angezeigt
• [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lumacaftor+Ivacaftor	<i>Angaben aus der Beratungsanforderung:</i> Zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 Jahren oder älter, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind
Pankreatin H04 Generisch	Störungen der exokrinen Pankreasfunktion, die mit einer Maldigestion einhergehen. Bei Mukoviszidose zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse.
Ceftazidim J01DD02 Generisch	Schwere Infektionen, wenn diese durch Ceftazidim-empfindliche Erreger verursacht sind. Dosisangabe für „Patienten mit Mukoviszidose“ in Fachinformation
Tobramycin J01GB01 Generisch	Zur Behandlung von schweren Infektionen durch tobramycinempfindliche Bakterien, wenn weniger toxische antimikrobielle Wirkstoffe nicht wirksam sind. - Exazerbation von unteren Atemwegsinfektionen bei Patienten mit zystischer Fibrose
Ciprofloxacin J01MA02 Generisch	Untere Atemwegsinfektionen verursacht durch Gram-negative Bakterien – bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose oder bei Bronchiektasen
Aztreonam J01XB01 Cayston	Cayston wird angewendet zur suppressiven Behandlung chronischer Lungeninfektionen durch Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit Mukoviszidose (zystischer Fibrose, CF) ab einem Alter von 6 Jahren.
Colistimethat J01XB01 Promixin	Promixin ist zur Inhalationsbehandlung bei Besiedelung und Infektionen der Lunge durch gegen Colistimethat-Natrium empfindliche Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit Mukoviszidose angezeigt.
Dornase alfa R05CB13 Pulmozyme	Pulmozyme 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	Angaben aus dem SPC der EMA: Bronchitol wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Erwachsenen ab 18 Jahren zusätzlich zum besten Therapiestandard.
-----------------------------------	---



Synoptische Evidenzübersicht zur Ermittlung der zVT:

Inhalt

Indikation für die Recherche:	5
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	5
Systematische Recherche:	5
Literatur:	20

Indikation für die Recherche:

„Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten (6 Jahre oder älter) die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.“

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieoptionen.

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Leitlinienrecherche nach Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**zystische Fibrose**“(CF) durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **29.10.2012** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **36** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden **6** Quellen eingeschlossen und in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

Cochrane Reviews

Erstautor Titel Quelle Jahr ggf. (assessed as up-to-date Jahr)	• -
---	-----

Systematische Reviews

Erstautor Titel Quelle Jahr	• -
---	-----

Primärstudien

Erstautor Titel Quelle Jahr	• -
---	-----

Leitlinien

Stern et al. 2011: AWMF Leitlinie: Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz.	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ernährung:</u> Negative Energiebilanz und Ernährungsdefizite sind zentrale Probleme in der Behandlung der Mukoviszidose mit unmittelbarer prognostischer Bedeutung für Lebensqualität und Lebenserwartung (Hodson & Geddes, 3. Aufl. 2007; Reinhardt et al., 2001; Sens & Stern, 2010). Prävention der Mangelernährung und frühe Intervention bei Auftreten eines Defizits sind Grundlage des praktischen Vorgehens. • Ihr Evidenzgrad bleibt niedrig, der Wert der Ernährungstherapie ist dennoch unumstritten <ul style="list-style-type: none"> ○ Energiezufuhr: Basis der Ernährung bei Mukoviszidose ist eine fettreiche und ballaststoffreiche Nahrung, die bis zu 130 % der Empfehlungen für die Energiezufuhr der DACH-Referenzwerte enthält. Parenterale Ernährung wird nur für spezielle Indikationen empfohlen. ○ Physiotherapie und Sportprogramme unterstützen die Ernährungstherapie vor allem im Adoleszenten- und Erwachsenenalter. ○ Für die verschiedenen Altersgruppen werden je nach Schweregrad des Ernährungsdefizits verschiedene Schritte der Ernährungsintervention definiert (Tab. 2). An erster Stelle steht dabei die Prävention, und als erster praktischer Schritt erfolgt die Erhöhung der Energiezufuhr auf normalem Wege (Kaloriendichte), bevor Supplementnahrungen eingesetzt werden. Besondere Beachtung müssen die Patienten finden, die einen Kleinwuchs unterhalb der 3. Perzentile aufweisen. Die Maßnahmen reichen von der präventiven Beratung über verstärkte Ernährungsberatung, Einsatz von oralen Supplementen bis hin zum invasiven Ernährungssupport, zum Beispiel mittels PEG (perkutane endoskopische Gastrostomie). ○ Fettlösliche Vitamine: Fettlösliche Vitamine müssen bei CF bei pankreasinsuffizienten und ggf. auch bei pankreasuffizienten Patienten substituiert werden. Um eine ausreichende orale Bioverfügbarkeit zu gewährleisten, sollten die fettlöslichen Vitamine A, D, E
---	---

	<p>und K bei Pankreasinsuffizienz zeitgleich mit der Pankreasenzymgabe substituiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mineralien, Spurenelemente, weitere: Wie für die Vitaminsupplementierung erreichen die Empfehlungen für Mineralien und Spurenelemente lediglich einen niedrigen Evidenzgrad. So müssen Natrium und Chlorid bei Säuglingen in besonderer Situation zugesetzt werden (hohe Außentemperatur, Fieber, Tachypnoe, Schwitzen, Erbrechen, Durchfall). In allen Altersstufen muss Kochsalz bei Anstrengung im heißen Klima (Auslandsaufenthalte) ersetzt werden. Einschränkend muss hier erwähnt werden, dass bei einigen CF-Patienten die Natriumausscheidung beeinträchtigt sein kann. Kalzium muss bei verminderter Zufuhr durch die Nahrung zugeführt werden. Die Aufnahme ist ebenso wie beim Phosphat Vitamin D-abhängig. Magnesium muss bei schwerer Malabsorption und bei langzeitparenteraler Behandlung mit minoglykosiden ersetzt werden. Bei einigen CF Patienten unter 2 Jahren besteht ein Zinkmangel, der Ursache für eine anhaltende Steatorrhoe und für mäßiges Gedeihen sein kann. Eine Substitution mit 1 mg Zink/kg/d aufgeteilt auf mehrere Dosen für 6 Monate ist in solchen Fällen empfohlen. Für die Zufuhr essentieller Fettsäuren und langkettige, vielfach ungesättigter Fettsäuren gibt es derzeit keine generelle Empfehlung.
<p>Flume et al. 2007^Δ: Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aerosolized Antibiotics: • For patients with CF, 6 years of age and older, who have moderate to severe lung disease and with <i>P. aeruginosa</i> persistently present in cultures of the airways, the Cystic Fibrosis Foundation strongly recommends the chronic use of inhaled tobramycin to improve lung function and reduce exacerbations. (Level of evidence, good; net benefit, substantial; grade of recommendation, A). • For patients with CF, age 6 years and older who are asymptomatic or with mild lung disease, and with <i>P. aeruginosa</i> persistently present in cultures of the airways, the Cystic Fibrosis Foundation recommends the chronic use of inhaled tobramycin to reduce exacerbations. (Level of evidence, fair; net benefit, moderate; grade of recommendation, B). • For patients with CF, age 6 years and older, with <i>Pseudomonas aeruginosa</i> persistently present in cultures of the airways, the Cystic Fibrosis Foundation concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against routinely providing other chronically inhaled antibiotics (i.e. colistin, gentamicin, ceftazidime) to improve lung function and reduce exacerbations. (Level of evidence, poor; net benefit, small; grade of recommendation, I). • Recombinant Human DNase: • For patients with CF, 6 years of age and older, with moderate to severe lung disease, the Cystic Fibrosis Foundation strongly recommends the chronic use of dornase alfa to improve lung function and reduce exacerbations. (Level of evidence, good; net benefit, substantial; grade of recommendation, A). • For patients with CF, 6 years of age and older, and asymptomatic or with mild lung disease, the Cystic Fibrosis

Foundation recommends the chronic use of dornase alfa to improve lung function and reduce exacerbations. (*Level of evidence, fair; net benefit, moderate; grade of recommendation, B*).

Hypertonic Saline:

- For patients with CF, 6 years of age and older, the Cystic Fibrosis Foundation recommends the chronic use of inhaled hypertonic saline to improve lung function and to reduce exacerbations. (*Level of evidence, fair; net benefit, moderate; grade of recommendation, B*).

Antiinflammatory Agents:

- For patients with CF, 6 years of age and older, and without asthma or ABPA, the Cystic Fibrosis Foundation recommends against the routine use of inhaled corticosteroids to improve lung function and to reduce exacerbations. (*Level of evidence, fair; net benefit, zero; grade of recommendation, D*).
- For patients with CF, between 6 and 18 years of age, and without asthma or ABPA, the Cystic Fibrosis Foundation recommends against the chronic use of oral corticosteroids to improve lung function and to reduce exacerbations. (*Level of evidence, good; net benefit, negative; grade of recommendation, D*).
- For patients with CF, 6 years of age and older, and with FEV1 greater than 60% predicted, the Cystic Fibrosis Foundation recommends the chronic use of oral ibuprofen to slow the loss of lung function. (*Level of evidence, fair; net benefit, moderate; grade of recommendation, B*).
- For patients with CF, 6 years of age and older, the Cystic Fibrosis Foundation concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against routinely providing the chronic use of leukotriene (i.e., LTD4) modifiers to improve lung function and to reduce exacerbations. (*Level of evidence, poor; net benefit, zero; grade of recommendation, I*).
- For patients with CF, 6 years of age and older, the Cystic Fibrosis Foundation concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against routinely providing the chronic use of cromolyn to improve lung function and to reduce exacerbations. (*Level of evidence, poor; net benefit, zero; grade of recommendation, I*).

Macrolide Antibiotics:

- For patients with CF, 6 years of age and older, and with *Pseudomonas aeruginosa* persistently present in cultures of the airways, the Cystic Fibrosis Foundation recommends the chronic use of azithromycin to improve lung function and to reduce exacerbations (*Level of evidence, fair; net benefit, substantial; grade of recommendation, B*).

Antistaphylococcal Antibiotics:

- For patients with CF, the Cystic Fibrosis Foundation recommends against the prophylactic use of oral antistaphylococcal antibiotics to improve lung function and to reduce exacerbations (*Level of evidence, fair; net benefit,*

	<p><i>negative; grade of recommendation, D).</i></p> <p>Bronchodilators:</p> <ul style="list-style-type: none"> • For patients with CF, 6 years of age and older, the Cystic Fibrosis Foundation recommends the chronic use of inhaled b2-adrenergic receptor agonists to improve lung function. (<i>Level of evidence, good; net benefit, moderate; grade of recommendation, B).</i> • For patients with CF, 6 years of age and older, the Cystic Fibrosis Foundation concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against routinely providing the chronic use of inhaled anticholinergic bronchodilators to improve lung function. (<i>Level of evidence, poor; net benefit, small; grade of recommendation, I).</i> <p>N-acetylcysteine:</p> <ul style="list-style-type: none"> • For patients with CF, 6 years of age and older, the Cystic Fibrosis Foundation concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against routinely providing for the chronic use of inhaled or oral N-acetylcysteine to improve lung function and to reduce exacerbations. (<i>Level of evidence, poor; net benefit, zero; grade of recommendation, I).</i> <p><u><i>Hinweis: 'Key unanswered Questions'</i></u> →How should the clinician prioritize these therapies? <i>'The committee recognizes that not all patients will benefit from each of these medications and many patients will benefit from using multiple therapies....' 'There are no studies that have evaluated when to introduce any of these medications; there is a great need for research in this area.'</i></p>
<p>Flume et al. 2009[▲]: Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Treatment of Pulmonary Exacerbations</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Site of Treatment: • The CF Foundation recommends against delivery of intravenous antibiotics in a nonhospital setting unless resources and support equivalent to the hospital setting can be assured for the treatment of an acute exacerbation of pulmonary disease. (Grade I recommendation.) • • Continuing Chronic Therapies for Maintenance of Lung Health: • The CF Foundation concludes that there is insufficient evidence to recommend for or against continued use of inhaled antibiotics in patients treated with the same antibiotics intravenously for the treatment of an acute exacerbation of pulmonary disease. (Grade I recommendation). • The CF Foundation recommends continuing chronic therapies for maintenance of lung health during treatment of an acute exacerbation of pulmonary disease. (Grade B recommendation). • The CF Foundation recommends that airway clearance therapy be increased as part of the treatment of an acute exacerbation of pulmonary disease. (Grade B recommendation). • • Number of Antibiotics Used to Treat Pseudomonas aeruginosa: • The CF Foundation concludes that there is insufficient evidence to recommend the use of a single antibiotic as being equivalent to the use of more than one antibiotic class for treatment of

	<p>Pseudomonas infection during an acute exacerbation of pulmonary disease. (Grade I recommendation).</p> <ul style="list-style-type: none"> • • Dosing of Antibiotics: • The CF Foundation recommends that once-daily dosing of aminoglycosides is preferable to 3-times daily dosing for treatment of an acute exacerbation of pulmonary disease. (Grade C recommendation). • The CF Foundation concludes that there is insufficient evidence to recommend the continuous infusion of b-lactam antibiotics for treatment of an acute exacerbation of pulmonary disease. (Grade I recommendation). • • Duration of Antibiotic Treatment: • The CF Foundation concludes that there is insufficient evidence to recommend an optimal duration of antibiotic treatment of an acute exacerbation of pulmonary disease. (Grade I recommendation). • • Synergy Testing: • The CF Foundation recommends against the use of synergy testing as part of the routine evaluation of the patient with an acute exacerbation of pulmonary disease and multidrug-resistant bacteria. (Grade D recommendation). • • Corticosteroids: • The CF Foundation concludes that there is insufficient evidence to recommend the routine use of corticosteroids in the treatment of an acute exacerbation of pulmonary disease. (Grade I recommendation).
<p>Flume et al. 2009[^]: Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Airway Clearance Therapies (ACT).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ACT is recommended for all patients with cystic fibrosis for clearance of sputum, maintenance of lung function, and improved quality of life. (Level of evidence, fair; net benefit, moderate; grade of recommendation, B). • In general, there is no ACT that has been demonstrated to be superior to others. (Level of evidence, fair; grade of recommendation, B). • For the individual, one form of ACT may be superior to the others. The prescription of ACT should be individualized based on factors such as age, patient preference, and adverse events, among others. (Level of evidence, fair; grade of recommendation, consensus recommendation, B). • Aerobic exercise is recommended for patients with cystic fibrosis as an adjunctive therapy for airway clearance and its additional benefits to overall health. (Level of evidence, fair; net benefit, moderate; grade of recommendation, B). •
<p>UK 2011: ANTIBIOTIC TREATMENT FOR CYSTIC FIBROSIS: Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>ORAL ANTIBIOTICS IN CYSTIC FIBROSIS</u> • • Recommendations for treatment of MSSA (meticillin-sensitive Staphylococcus aureus) in CF: • Continuous, anti-staphylococcal antibiotic prophylaxis, with a narrow spectrum antibiotic such as flucloxacillin, may be used, from diagnosis until the age of 3 years, to reduce the incidence of infection with MSSA. The prophylactic dose used in previous clinical trials is 125 mg twice daily [A]. • If MSSA grows while the patient is receiving flucloxacillin, consider patient adherence and increase the flucloxacillin to

	<p>100 mg/kg/day and add a second oral anti-staphylococcal antibiotic for two to four weeks (sodium fusidate, or rifampicin) (section 8.2). Check cultures after treatment. If clear, continue long-term prophylactic flucloxacillin [D]. For patients who are allergic or intolerant to penicillins then an alternative antibiotic should be used. The choice is determined by the antibiotic sensitivity pattern of the organism and the age of the patient (e.g. tetracyclines should be avoided in children under 12 years).</p> <ul style="list-style-type: none"> • If cultures are still positive after 2 weeks of 2 antibiotics to which the organism is sensitive continue treatment for another 4 weeks. Culture every week if possible. If the patient is unwell and still growing MSSA, give a course of intravenous antibiotics (section 6.4.1). Two antibiotics, to which the organism is sensitive, should be used but in practice it may be easier to give one of these orally (e.g. fusidic acid or rifampicin) [D]. • If MSSA remains even after a course of IV antibiotics continue with long-term flucloxacillin (100 mg/kg/day) and also check patient's adherence to treatment. Treat with an additional antistaphylococcal antibiotic whenever there is any increase in the symptoms and signs and always try to include an anti-staphylococcal antibiotic with any subsequent IV courses of treatment [C]. • Broad spectrum cephalosporins should not be used as treatment for MSSA [B]. • Macrolides cannot be assumed to provide effective empirical treatment for MSSA because macrolide resistance is increasingly common [D]. • Whatever regular regimen is chosen, any upper or lower airway isolate of MSSA is treated with a course of a new anti-staphylococcal regimen for two to four weeks and a further respiratory specimen obtained at the end of treatment to ensure the organism has been eradicated [C]. • • Recommendations for use of linezolid in CF: <ul style="list-style-type: none"> • Linezolid should be reserved for treatment of refractory MRSA (2–4 week courses) [D]. • Monitoring should be as for the non-CF patient; there is no evidence to suggest that special precautions are necessary. Frequent monitoring of blood count is recommended for all patients at risk of thrombocytopaenia e.g., CF patients with splenomegaly [C]. • There is no advantage to intravenous therapy over oral therapy, and doses appropriate for the non-CF patient can be used [C]. • • Recommendations for antibiotic use when H. influenzae is isolated: <ul style="list-style-type: none"> • If H. influenzae is isolated from acute or routine respiratory tract cultures at any time, even if the patient is apparently asymptomatic, an appropriate antibiotic is given for two to four weeks [D]. Suggested antibiotics include co-amoxiclav, or doxycycline (patients over 12 years only). Macrolide resistance is common and macrolides are not particularly effective against H.influenzae, even if it appears sensitive in the laboratory. Resistance to amoxicillin is also common. • Cultures should be repeated after treatment. If the cultures are still positive but the patient is well, note sensitivities and give
--	---

further 2–4 weeks of an oral antibiotic [D].

- If cultures are still positive after one month, the patient should be considered for a 2-week course of IV antibiotics [D].
- If new symptoms have not cleared, even though the culture is negative, or if the clinical condition worsens at any time, a course of IV antibiotics is indicated [D].
- If cultures remain positive despite intensive treatment or there are frequent recurrences of H. influenzae positive cultures after courses of treatment, a long-term anti-H. influenzae antibiotic should be considered, analogous to the use of anti-staphylococcal prophylaxis. Cephalosporins should not be used (above [D]).

•

• **Recommendations for the use of ciprofloxacin**

- Ciprofloxacin may be prescribed as part of the eradication regimen, for periods of up to 3 months. This is usually combined with a nebulised antibiotic.[A].

•

• **Recommendations for treatment of patients chronically infected with P. aeruginosa:**

- A 2-week course of ciprofloxacin may be given to patients with CF who are chronically infected with P. aeruginosa at times of upper respiratory infections at the first sign of an increase in symptoms and signs of their chest infection [D].
- These patients will usually be taking a regular nebulised anti-pseudomonal antibiotic, which should be continued [D].

•

• **Recommendations for use of oral chloramphenicol:**

- The use of oral chloramphenicol in patients chronically infected with P.aeruginosa, with a mild to moderate exacerbation of respiratory symptoms, has been anecdotally associated with improvement in small numbers of patients. Where there are few alternative antibiotics, due to the resistance pattern of the organism, a trial of chloramphenicol may be justified. The patient should be fully informed of the risks of chloramphenicol [D].

•

• **Recommendations for use of oral macrolides:**

- Macrolides are definitely beneficial in some patients with CF [A].
- A six month trial of oral azithromycin should be considered in patients who are deteriorating on conventional therapy, irrespective of their infection status. Not all patients will benefit from this therapy. The dose should be: 10 mg/kg/dose if body weight <15 kg; 250 mg if < 40 kg; 500 mg if > 40 kg, dose frequency three times per week [A]. Azithromycin is not licensed in children under 6 months of age.
- Although there is anecdotal evidence that adding azithromycin to the regimen of all those chronically infected with P. aeruginosa is beneficial, there is insufficient evidence to recommend this [D].

•

• **NEBULISED ANTIBIOTICS**

• **Recommendations for eradication of P. aeruginosa when detected in respiratory secretions:**

- First line therapy should be based on a regimen of nebulised colistin and oral ciprofloxacin. Many centres will use 3 months of treatment from the outset. An alternative is to use a 3 step

	<p>regimen [A].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients presenting with a new growth of <i>P. aeruginosa</i> and a respiratory exacerbation may receive two weeks of intravenous anti-pseudomonal antibiotics before commencing nebulised colistin and oral ciprofloxacin [D]. • TSI should be considered for patients showing early regrowth of <i>P. aeruginosa</i> and for those intolerant of colistin or ciprofloxacin [D]. • If in extenuating circumstances the physician wishes to administer a more prolonged course of inhaled antibiotic, it is recommended that nebulised antibiotic treatment is withdrawn after a year of negative <i>P. aeruginosa</i> cultures [D]. • • Recommendations for patients chronically infected with <i>P. aeruginosa</i>: <ul style="list-style-type: none"> • Patients with chronic <i>P. aeruginosa</i> infection should be considered for regular nebulised antipseudomonal antibiotic treatment [A]. • Initial treatment should be with nebulised colistin [D]. • If colistin is not tolerated or if clinical progress is unsatisfactory, TSI should be used at a dose of 300 mg twice daily for 28 days followed by 28 days off treatment and then repeat. (TSI should be administered 12 hourly. If a shorter interval between morning and evening doses is needed for practical reasons, then the interval should not be less than 6 hours) [C]. • • Recommendations for nebulised anti-fungals in patients with ABPA (allergic bronchopulmonary aspergillosis): <ul style="list-style-type: none"> • Amphotericin or liposomal Amphotericin (Ambisome®, Gilead, Cambridge UK) should be prescribed at a dose of 25 mg bd. Reconstitution and administration is as follows [D]: <ul style="list-style-type: none"> ○ Conventional amphotericin: 50 mg dissolved in 8 ml of water for injection and 4 ml (25 mg) used. ○ Liposomal amphotericin: A 50 mg vial dissolved in 12 ml of sterile water and 6 ml (25 mg) used. • • Recommendations for nebulised vancomycin for the treatment of MRSA (Meticillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>): <ul style="list-style-type: none"> • Nebulised vancomycin has been used as part of treatment protocols for the eradication of MRSA in patients with CF but there are no trials comparing one regimen with another. Five days treatment with nebulised vancomycin may be used as part of an eradication protocol [D]. Dosage: <ul style="list-style-type: none"> ○ Adults: 250 mg bd or qds (200 mg/4 ml sterile water or 0.9% sodium chloride can be used for acceptable nebulisation time – for standard nebuliser/compressor systems). ○ Children: 4 mg/kg (max 250 mg) in 4 ml sterile water or 0.9% sodium chloride bd or qds –for standard nebuliser/compressor systems. • • In adults and children nebulised vancomycin should be preceded by an inhaled bronchodilator. • • Recommendations for administration of nebulised antimicrobials: <ul style="list-style-type: none"> • The first dose should be administered in hospital and
--	---

	<p>bronchoconstriction excluded by pre and post inhalation spirometry where possible and by chest auscultation for all patients. Follow up should exclude cumulative tightness [C].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bronchoconstriction usually occurs immediately after nebulised antibiotic administration and may be prevented by pre dose bronchodilator inhalation [C]. • Nebulised antibiotics should be taken after airway clearance to ensure maximum deposition [C]. • A mouthpiece is preferable to a facemask to maximise pulmonary deposition [C]. • Children below 3 years of age will usually require a mask held firmly on the face but inhalation will be ineffective if the child is crying [C]. • The new generation nebuliser systems e.g. eFlow® rapid (Pari Medical, West Byfleet, UK) and I-neb® (Respironics, Chichester, UK) are preferred by many patients [D]. • • Breathing patterns should be observed and corrected if inhaling from a device delivering continuous nebulisation. Computer software e.g. I-neb® Insight AAD® System, (Respironics, Chichester UK) gives visual feed back and aids training for the I-neb® [D]. • Adherence to treatment should be checked subjectively after a period of home use. Irregular usage is not recommended and is a reason for stopping treatment. The I-neb® Insight AAD® System objectively monitors the delivered dose to allow clinicians to work with patients to improve adherence [D]. • • Recommendations to minimise systemic adverse effects: <ul style="list-style-type: none"> • Clinicians should be aware of the potential for systemic absorption and toxic antibiotic effects [D]. • Nebulised antibiotic administration should usually be suspended during intravenous antibiotic treatment. For patients with renal impairment TSI may be preferred to the parenteral route for acute exacerbations but there is little direct evidence of efficacy. Nebulised colistin may be continued for the treatment of multiresistant infection [D]. • If a facemask is used the face should be washed after nebulisation [D]. • The pros and cons of continuing nebulised antibiotic treatment during pregnancy should be individually assessed [D]. • • Recommendations on nebuliser maintenance: <ul style="list-style-type: none"> • Patients should be instructed to carefully follow manufacturer's instructions for cleaning nebulisers [D]. • An electrical compressor should have an inlet filter, which should be changed according to manufacturer's instructions [D]. • Hospitals issuing nebuliser/compressor systems should arrange for their regular servicing. Patients who have purchased their own nebuliser/compressor systems should have their equipment serviced by the hospital where they attend for their CF care. The I-neb® is the property of the manufacturer. Repairs and replacement consumables are dealt with directly between the patient and company [D]. • • <u>Intravenous Antibiotics:</u> <ul style="list-style-type: none"> • CF patients suffering from a pulmonary exacerbation or from persisting low grade symptoms, unresponsive to oral
--	--

	<p>antibiotics should receive intravenous antibiotics. Intravenous treatment should accommodate (where possible) the commitments of the patients and family such as work, exams and holidays [D].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients who experience frequent exacerbations may benefit from regular rather than as required intravenous antibiotics but regular treatment is not indicated for most patients [D]. • For organisms other than <i>P.aeruginosa</i> a single agent may be appropriate. For <i>P.aeruginosa</i>, a combination of 2 antibiotics with a different mechanism of action should be used for intravenous treatment in CF patients. Ceftazidime and tobramycin are commonly used but meropenem and colistin is a suitable alternative combination [A]. • Home treatment is an acceptable (and cheaper) option for selected patients. First doses of repeated antibiotic courses do not need to be given in hospital [D]. • A once daily aminoglycoside regimen may be more convenient for most patients, though some find the use of a 30 minute infusion difficult. Once daily tobramycin is associated with less acute nephrotoxicity in children. Tobramycin is the aminoglycoside of choice and gentamicin should be avoided. Co-administration of other nephrotoxic drugs should be avoided [A]. • Plasma creatinine should be measured before the 1st dose of tobramycin and again before the 8th dose. Trough and peak serum aminoglycoside levels should be measured depending upon the dosing regimen used [B]. • In patients receiving repeated courses of nephrotoxic antibiotics, glomerular filtration rate should be measured or estimated annually, along with plasma magnesium as a measure of renal tubular function [B]. • Consideration should be given to an annual pure tone audiogram in patients receiving frequent courses of an aminoglycoside [B]. • In order to reduce cochlear and vestibular toxicity the use of an aminoglycoside should be restricted to alternate courses of intravenous antibiotics, where the patient's clinical condition permits [D]. • Drug allergy should be managed with an appropriate desensitisation regimen [D].
--	--

UK 2011:
STANDARDS OF
CARE AND GOOD
CLINICAL PRACTICE
FOR THE
PHYSIOTHERAPY
MANAGEMENT
OF CYSTIC
FIBROSIS.
Association of
Chartered
Physiotherapists in
Cystic Fibrosis
(ACPCF).

- **AIRWAY CLEARANCE:**
- **Active cycle of breathing techniques (ACBT):**
Strong
 - The ACBT should be considered when recommending an airway clearance technique for all patients with cystic fibrosis (as long as they are able to follow instruction) (*QoE – low*).
- **Autogenic drainage (AD):**
Strong
 - Consider autogenic drainage when choosing an airway clearance technique. There is some evidence to suggest that autogenic drainage is as effective as other airway clearance techniques (*QoE – low*).
- *Weak*
 - Consider autogenic drainage particularly in those with airway hyper-reactivity (*QoE – very low*).
 - Consider autogenic drainage when choosing an airway clearance technique for a patient with cystic fibrosis who has shown decreases in oxygen saturations with other airway clearance techniques (*QoE –very low*).
- **Positive expiratory pressure (PEP):**
Strong
 - PEP should be considered when recommending an airway clearance technique for all patients with cystic fibrosis (*QoE – low*).
- **Oscillatory devices in cystic fibrosis:**
Strong
 - Consider oscillatory devices when recommending an appropriate ACT for a patient with CF (*QoE – low*).
- **Intrapulmonary percussive ventilation (IPV):**
Weak
 - Consider intrapulmonary percussive ventilation when recommending an airway clearance technique for adults with mild to moderate cystic fibrosis (*QoE – very low*).
- **EXERCISE:**
Strong
 - Exercise (and assessment of adherence) should be an integral part of the management of patients with CF (*QoE – moderate*).
 - Physical training programs should incorporate a range of types of exercise (e.g. aerobic and anaerobic exercise) (*QoE – moderate*).
- *Weak*
 - Physical training should aim to reach the minimum level of activity as per Physical Activity guidelines (*QoE – low*).
 - Patients should be familiarized regarding the use of subjective measures of perceived exertion or breathlessness in order to gauge levels of physical exercise (i.e. moderate versus vigorous) (*QoE – low*).
 - Formalized physical training programs should be introduced to supplement unstructured activities to ensure patients achieve the recommended levels of exercise (*QoE – low*).
 - Patients with CF who do not meet the current guidelines should be encouraged to increase their exercise levels incrementally and in ways that they enjoy (*QoE – very low*).
 - Patients with CF who meet/exceed the current guidelines should be encouraged to maintain their current levels of exercise and vary the types of exercise (*QoE – very low*).
 - Flexibility and posture exercises should be incorporated into

physical training programs in CF (QoE – very low).

Risks associated with specific exercise:

Weak

- Patients should be made aware of any increased medical risks associated with specific exercise or sporting activities (QoE – low).
- Specific types of strength training (e.g. power lifting, body building and maximal lifts) should be avoided until physical and skeletal maturity (QoE – low).
- Specific guidance should be given on fluid replacement and dietary/insulin requirements when appropriate (QoE – low).
- Patients who exhibit desaturation should be assessed for supplementary oxygen during exercise (QoE – low).

MUSCULOSKELETAL ISSUES AND POSTURAL MANAGEMENT:

Weak

- Musculoskeletal intervention and postural advice should be considered in all patients (QoE – very low).

INHALATION THERAPY:

Strong

- A test dose should be performed in order to assess suitability and/or effectiveness of the medication for the individual (QoE – moderate).
- Consideration should be given to intelligent nebuliser technologies such as AAD and VMT (QoE – low).

Weak

- Relaxed tidal volume breathing through the mouth and not the nose is recommended for patients using nebulised antibiotics (QoE – very low).
- Expiratory filters should be used to avoid environmental contamination with exposure of others to the medication and also to avoid damage to property (QoE – very low).

NON-INVASIVE VENTILATION:

Strong

- NIV should be considered for all people with CF demonstrating nocturnal hypoventilation with a rise in pCO₂ (QoE – moderate).

Weak

- NIV should be considered if fatigue is limiting airway clearance (QoE – low).
- NIV should be considered as an adjunct where desaturation is present during airway clearance (QoE – very low).
- NIV should be considered where there is difficulty clearing secretions with other techniques (QoE – very low).
- NIV should be considered for those in ventilatory failure in terms of improved oxygenation (QoE – low).

Strength of Overall Evidence of Effectiveness	Estimate of Net Benefit (benefit minus harms)			
	Substantial	Moderate	Small	Zero/Negative
Good	A	B	C	D
Fair	B	B	C	D
Poor	I	I	I	I

Definition of abbreviation: I = insufficient evidence.

* Strength of overall evidence and estimate of net benefit determine the grade.

Reproduced by permission from Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Tutsch SM, Atkins D; Methods/Word Group, Third US Preventive Services Task Force. Current methods of the US Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med* 2001;20(Suppl 3):21-35. Article reproduced on Agency for Healthcare Research and Quality website. Rockville, MD: AHRQ. Available from: <http://www.ahrq.gov/clinic/ajpmsuppl/harris1.htm> (cited 2007 Sep).

Strength of recommendations (4): Recommendation level A—the committee strongly recommends that clinicians routinely provide [the service] to eligible patients. (The committee found good evidence that [the service] improves important health outcomes and concludes that benefits substantially outweigh harms.) Recommendation level B—the committee recommends that clinicians routinely provide [the service] to eligible patients. (The committee found at least fair evidence that [the service] improves important health outcomes and concludes that benefits outweigh harms.) Recommendation level C—the committee makes no recommendation for or against routine provision of [the service]. (The committee found at least fair evidence that [the service] can improve health outcomes but concludes that the balance of the benefits and harms is too close to justify a general recommendation.) Recommendation level D—the committee recommends against routinely providing [the service] to patients. (The committee found at least fair evidence that [the service] is ineffective or that harms outweigh benefits.) Recommendation level I—the committee concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against routinely providing [the service]. (Evidence that [the service] is effective is lacking, of poor quality, or conflicting, and the balance of benefits and harms cannot be determined.)

Quality of evidence: Good—Evidence includes consistent results from well-designed, well-conducted studies in representative populations that directly assess effects on health outcomes. Fair—Evidence is sufficient to determine effects on health outcomes, but the strength of the evidence is limited by the number, quality, or consistency of the individual studies, generalizability to routine practice, or indirect nature of the evidence on health outcomes. Poor—Evidence is insufficient to assess the effects on health outcomes because of limited number or power of studies, important flaws in their design or conduct, gaps in the chain of evidenced, or lack of information on important health outcomes.

▲

Grade	Definition	Suggestions for Practice
A	The committee recommends the service. There is high certainty that the net benefit is substantial.	Offer/provide this service.
B	The committee 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/provide this service.
C	The committee recommends against routinely providing the service. There may be considerations that support providing the service to an individual patient. There is moderate or high certainty that the net benefit is small.	Offer/provide this service only if other considerations support offering or providing the service to an individual patient.
D	The committee 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	The committee 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 clinical considerations section of the recommendations. If the service is offered, patients should understand the uncertainty about the balance of benefits and harms.

(Adapted from Reference 92.)

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 29.10.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search "Cystic Fibrosis"[Mesh]	26409
#5	Search cystic fibrosis[Title/Abstract]	30022
#6	Search mucoviscidosis[Title/Abstract]	1387
#7	Search ((#4) OR #5) OR #6	35110
#8	Search guideline*[Title]	43785
#9	Search (#7) AND #8	81
#11	Search ((#4) OR #5) OR #6 Filters: Practice Guideline; Guideline	62
#12	Search (#9) OR #11	110
#13	Search (#9) OR #11 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	53

#13 16 Treffer in Datenbank aufgenommen

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „cystic fibrosis“, „mucoviscidosis“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt **36** Quellen.

Literatur:

Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand DB, White TB, Marshall BC. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care* 2009; 54 (4): 522-37.

Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Jr., Willey-Courand DB, Bujan J, Finder J, Lester M, Quittell L, Rosenblatt R, Vender RL, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 (10): 957-69.

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

Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE). Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz, Stand: 05/2011. AWMF Leitlinien Register Nr 068/020. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/068-020l_S1_Mukoviszidose_Ern%C3%A4hrung_exokrine_Pankreasinsuffizienz_2011-05.pdf, Zugriff am 29.10.2012.

UK Cystic Fibrosis Trust. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. Third edition. Stand: Mai 2009. http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/Antibiotic_treatment_for_Cystic_Fibrosis.pdf, Zugriff am 29.10.2012.

UK Cystic Fibrosis Trust. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. Second edition. Stand: Juni 2011. http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/Physio_standards_of_care.pdf, Zugriff am 29.10.2012.