



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

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

Ivacaftor

Vom 17. Dezember 2020

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	18
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Beschluss.....	20
6.	Anhang.....	28
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	28
B.	Bewertungsverfahren.....	34
1.	Bewertungsgrundlagen.....	34
2.	Bewertungsentscheidung	34
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
2.2	Nutzenbewertung	34
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	34
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34
2.2.4	Therapiekosten.....	34
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens....	35
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	36
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	40
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	41
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	41
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd	42

5.2	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.	95
5.3	Stellungnahme der BIO Deutschland e. V.	101
5.4	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	114
5.5	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Muko e.V.....	119
D.	Anlagen	127
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	127
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	140

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Bereits innerhalb der zuvor zugelassenen Anwendungsgebiete überstieg der Umsatz von Ivacaftor mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 50 Millionen Euro, sodass für Ivacaftor Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der VerfO zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Am 9. Juni 2020 hat Ivacaftor die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 25. Juni 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ivacaftor mit dem neuen Anwendungsgebiet (Zystische Fibrose, Patienten ≥ 6 Monate - < 18 Jahre mit *R117H*-Mutation) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ivacaftor (Kalydeco) gemäß Fachinformation

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine *R117H-CFTR*-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R*.

Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine *R117H-CFTR*-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (*CFTR*)-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R*.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.12.2020):

Kalydeco wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab 6 Monaten bis < 18 Jahre mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine *R117H-CFTR*-Mutation aufweisen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor als Monotherapie:

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

- Best Supportive Care

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

- b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor als Monotherapie:

- Best Supportive Care

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

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

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

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

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

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

- zu 1. Zur symptomatischen Therapie der CF sind folgende Arzneimittel zugelassen: Aztreonam², Carbocistein³, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa², Levofloxacin⁴, Meronem, Mannitol⁴, Pankreatin, Tobramycin².

² ab 6 Jahren zugelassen

³ ab 13 Jahren zugelassen

⁴ nur für Erwachsene zugelassen

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung der CF grundsätzlich ernährungsbezogene Maßnahmen, die Unterstützung der Atemfunktion und Physiotherapie (i.S. der Heilmittel-RL) in Frage.
- zu 3. Für die im Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Patienten ab 6 Monaten bis <18 Jahre mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutationen im *CFTR*-Gen aufweisen“ liegen keine Beschlüsse vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren mit einer *R117H*-Mutation gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Es stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur symptomatischen Therapie zur Verfügung. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Ceftazidin, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion, z. B. durch Physiotherapie. Bei CF erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best Supportive Care (BSC).

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ivacaftor wie folgt bewertet:

- a) Für Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen, liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Ivacaftor bei Kindern ab 6 Monaten bis <6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen, legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten aus Studien im Vergleich zu BSC vor. Ergänzend wurden im Dossier Daten aus der Beobachtungsstudie VX15-770-122 (nachfolgend Studie 122) dargestellt, die jedoch nicht vom pharmazeutischen Unternehmer zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden. Ohne zwischen den Patientenpopulationen a) und b) zu differenzieren, überträgt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Ivacaftor-Behandlung bei Erwachsenen mit der gleichen Mutation auf Patienten ab 6 Monaten.

Bei der Studie 122 handelt es sich um eine laufende Beobachtungsstudie, in der verfügbare Daten aus dem US-amerikanischen Cystic Fibrosis Foundation-Register von Patienten mit *R117H*-Mutation im Alter zwischen 2 Jahre bis < 18 Jahre erfasst wurden. Im Dossier werden die Daten für 36 Monate vor und nach Therapiebeginn mit Ivacaftor rein deskriptiv ergänzend dargestellt. Da dadurch keine Fragestellungen zur Feststellung des Zusatznutzens beantwortet werden, wird die Studie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Allerdings liefert sie unterstützende Daten für einen Evidenztransfer.

In der Studie 122 wurde unter anderem die Veränderung des BMI z-Score ab Therapiebeginn zu > 0 bis 12 Monate, > 12 bis 24 Monate und > 24 bis 36 Monate danach erhoben. Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht und die Körpergröße beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden

Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditäts-parameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt. Obgleich in der Studie nur eine deskriptive Auswertung vorgenommen wurde, scheint hier keine relevante Veränderung vorzuliegen. Es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit das zunehmende Alter und die Entwicklung der Patienten das Ergebnis beeinflusst.

Die europäische Arzneimittelagentur nahm im Rahmen der Zulassung von Ivacaftor bei Kindern ab 6 Monaten bis < 18 Jahren mit einer *R117H*-Mutation zum Nachweis der Wirksamkeit die Extrapolation von Daten Erwachsener und zum Nachweis der Sicherheit die Extrapolation von Daten von Kindern mit Gating Mutationen vor.

Die Feststellungen der europäischen Arzneimittelagentur (EMA)⁵ zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen bzw. Patienten mit anderen Mutationen auf die Kinder von 6 Monaten bis < 6 Jahren mit *R117H*-Mutation sind auch für den G-BA ausschlaggebend für die Ableitung des Zusatznutzens in der vorliegenden Nutzenbewertung.

Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbare Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im *CFTR*-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die Patientenpopulation der 6 Monate bis < 6 Jahre alten Kinder und den älteren Patienten identisch. Durch eine Behandlung mit Ivacaftor wird die Funktionalität der Chlorid-Kanäle moduliert unabhängig vom Alter des Patienten.

Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose noch relativ wenige Symptome aufweisen. Entsprechend zeigte sich bei der älteren Patientenpopulation b (6 - < 18-jährige Patienten mit gleicher Mutation im *CFTR*-Gen) in der Studie VX11-770-110 nur eine geringe Symptomlast. Daher ist nicht davon auszugehen, dass sich die Effekte einer Behandlung in dieser noch jüngeren Altersgruppe abbilden ließe.

Bei erwachsenen Patienten mit zystischer Fibrose und einer *R117H*-Mutation wurde bereits mit Beschluss vom 20. Februar 2020 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet. In der Studie 110 zeigte sich sowohl in der Symptomatik des Atmungssystems als auch in den Lebensqualitäts-Endpunkten Gefühlslage und Vitalität des CFQ-R ein Vorteil für Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC (für weiterführende Informationen wird auf die Tragenden Gründe des Beschlusses verwiesen).

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist für Kinder von 6 Monaten bis < 6 Jahren und für Patienten ab 18 Jahren bei Vorliegen einer *R117H*-Mutation im *CFTR* Gen⁶ sowie für Patienten mit bestimmten Gating Mutationen⁷ identisch (Best Supportive Care), womit ein Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung erfüllt ist. Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz anderer Patientenpopulationen werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt.

⁵ Assessment Report, Kalydeco, EMA/297262/2020 vom 30.04.2020; verfügbar unter www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0082-epar-assessment-report-variation_en.pdf

⁶ CF Patienten mit *R117H*-Mutation ab 18 Jahren mit Beschluss vom 20. Februar 2020

⁷ CF Patienten mit Gating Mutationen (*G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R*): 6-<12 Monate mit Beschluss vom 04. Juni 2020; 12 - < 24 Monate mit Beschluss vom 20. Februar 2020; 2 - 5 Jahre mit Beschluss vom 20. Februar

Bezüglich des Sicherheitsprofils ist entsprechend den Ausführungen der EMA im *Assessment report*⁵ zu Ivacaftor nicht davon auszugehen, dass es Unterschiede zwischen den verschiedenen Mutationen gibt. Es werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung auch die Ergebnisse früherer Nutzenbewertungen berücksichtigt, die für Kinder unter 6 Jahren mit CF und bestimmten Gating Mutationen beschlossen wurden⁷. Insgesamt konnte im Rahmen der Nutzenbewertungen bezüglich der Sicherheit kein Nachteil von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt werden.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegen, wird von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens von der Population ≥ 18 -jährigen Patienten mit einer *R117H*-Mutation auf die Population der 6 Monate bis < 6 Jahre alten Kinder mit derselben Mutation ausgegangen. Aufgrund der hiermit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, ist das Ausmaß des Zusatznutzens nicht quantifizierbar.

Fazit:

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Patienten ab 18 Jahren auf Kinder von 6 Monate bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose mit einer *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe unter der Berücksichtigung der Daten zur Sicherheit von Kindern mit Gating Mutationen angenommen wird.

Der Zusatznutzen ist aber nicht quantifizierbar, da die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population wird insgesamt ein Anhaltspunkt abgeleitet.

- b) Für Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen, liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Ivacaftor bei Kindern ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen, legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisiert, kontrollierte Studie VX11-770-110 (nachfolgend Studie 110) vor, in der Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC über eine Behandlungsdauer von 24 Wochen verglichen wurde. Zudem stellt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie VX12-770-112 (kurz Studie 112) für die Patienten im Alter < 18 Jahren mit einer *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen ergänzend dar, zieht diese aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Bei der Studie 112 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Extensionsstudie mit 2 Armen. In den Interventionsarm der Studie wurden Patienten eingeschlossen, die zuvor in der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) 110 oder 2 weiteren Interventionsstudien Ivacaftor als Intervention erhielten. Außerdem gab es einen Beobachtungsarm (ohne Intervention), in den Patienten aufgenommen werden konnten, die vorangehend mindestens 4 Wochen Ivacaftor erhalten und sich in der Extensionsstudie gegen eine Aufnahme in den Ivacaftor-Arm entschieden haben. Ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde

nicht durchgeführt, so dass die Studie 112 nicht für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden kann.

In die RCT 110 wurden Kinder ≥ 6 Jahre, Jugendliche und Erwachsene mit zystischer Fibrose und einer *R117H*-Mutation in mindestens einem Allel im *CFTR*-Gen eingeschlossen. Die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Teilpopulation dieser Studie (≥ 6 bis <18 Jahre) umfasste 20 Patienten. Davon wurden 10 Patienten auf den Interventionsarm (Ivacaftor) und 10 Patienten in den Vergleichsarm (Placebo) randomisiert. Nur jeweils ein Patient im Alter von 12 bis 17 Jahren wurde pro Behandlungsgruppe eingeschlossen, so dass sich die dargestellten Ergebnisse im Wesentlichen auf die Altersgruppe der 6 – 11-jährigen Patienten beziehen. Bei dem überwiegenden Anteil der eingeschlossenen Patienten wurde bei Studienbeginn eine normale Lungenfunktion festgestellt und es zeigten sich keine relevante Abweichung von einem alters- und geschlechtsspezifischen Normalgewicht. Die Behandlung mit Ivacaftor (150 mg alle 12 Stunden entsprechend der Fachinformation) bzw. Placebo erfolgte jeweils zusätzlich zur Basistherapie. Die Studiendauer von 24 Wochen wird für die vorliegende Bewertung als angemessener Beobachtungszeitraum erachtet.

Aus den vorgelegten Daten im Dossier geht hervor, dass in der Gesamtpopulation der Studie die Patienten eine Begleitmedikation für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhielten, unter anderem Dornase alfa, Antibiotika, Bronchodilatoren, Kortikosteroide, Schmerzmittel, Vitaminpräparaten und physiotherapeutische Maßnahmen. Eine Einschränkung der Begleittherapie bestand indessen für inhalative, hypertone Kochsalzlösung. Diese war gemäß Studienprotokoll innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation nicht erlaubt bzw. musste vor Studienbeginn abgesetzt werden. Erst eine Protokolländerung kurz vor Studienende ermöglichte die Anwendung nachträglich. Für die bereits vor Protokolländerung eingeschlossenen Patienten dürfte es demnach nicht möglich gewesen sein, mit hypertoner Kochsalzlösung zu inhalieren. Wie viele Patienten der relevanten Teilpopulation nach dieser Protokolländerung eingeschlossen wurden, bleibt unklar. Die in der Studie 110 eingesetzte Begleitmedikation stellt somit keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care dar. Darüber hinaus fehlen Angaben zur Begleittherapie der relevanten Teilpopulation, und ob und bei wie vielen Patienten die Begleitbehandlung angepasst wurde. Für die Bewertung des Zusatznutzens sind dadurch insgesamt Unsicherheiten zu berücksichtigen.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die „absolute Veränderung des FEV₁%“ (Anteil des forcierten expiratorischen Einsekundenvolumens) erhoben. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erfasst. Alle Endpunkte wurden bis maximal 4 Wochen nach Behandlungsende erhoben.

Die zystische Fibrose ist eine progredient verlaufende Erkrankung, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose kaum messbare Symptome aufweisen. Insbesondere bei Patienten mit einer *R117H*-Mutation kann sich die Krankheitsmanifestation deutlich verzögern, so dass Kinder, aber auch Jugendliche mit dieser Mutation oft einen mildereren Krankheitsverlauf zeigen als mit anderen Mutationen. Bei der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher berücksichtigt, dass sich aufgrund der geringen Symptomlast eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte insbesondere bei Kindern, aber auch mit Jugendlichen mit einer *R117H*-Mutation schwer messen lassen.

Bei Patienten ab 18 Jahren mit einer *R117H*-Mutation, die in der Studie 110 an einer höheren Symptomlast litten als die hier zu bewertende Patientenpopulation, wurde bereits ein geringer Zusatznutzen für Ivacaftor gegenüber BSC festgestellt (siehe Tragende Gründe des Beschlusses vom 20. Februar 2020). Sowohl in der Symptomatik des Atmungssystems als auch in den Lebensqualitäts-Endpunkten Gefühlslage und Vitalität des CFQ-R zeigte sich ein Vorteil für Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Dem Bewertungsbericht der europäischen Arzneimittelagentur⁸ ist zu entnehmen, dass die Daten von Erwachsenen mit *R117H*-Mutation aus der Studie 110 bei der Zulassung des neuen Anwendungsgebietes für Kinder und Jugendliche berücksichtigt wurden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie 110 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierung und wegen pulmonaler Exazerbationen

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

In der Studie 110 traten in der relevanten Teilpopulation keine pulmonalen Exazerbationen und folglich auch keine Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen im Studienverlauf auf.

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

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. Sowohl für die absolute als auch für die relative Veränderung des FEV₁-Werts über 24 Wochen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo + BSC gegenüber Ivacaftor + BSC vor. Da sich in der Altersstufe der vorliegenden Patientenpopulation die Lungenschäden i.d.R. noch nicht soweit manifestiert haben, dass sie sensitiv genug über den FEV₁ abgebildet werden können, ist die Aussagekraft des Ergebnisses jedoch unklar.

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

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

In der Studie 110 wurde der Endpunkt Symptomatik mittels des krankheitsspezifischen CFQ-R (Patientenversion) erfasst und umfasste die Domänen Atmungssystem, gastrointestinale Symptome sowie Gewichtsprobleme (die Domäne Gewichtsprobleme ist für Kinder von 6 bis < 12 Jahre nicht vorgesehen). Bei dem CFQ-R handelt es sich um einen validierten Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten (sog. „patient-reported outcome, PRO“) misst. In der für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Teilpopulation wurden nur Daten von jeweils einem Patienten pro Studienarm im Alter ab 12 bis < 18 Jahren erfasst. Daher legt der pharmazeutische Unternehmer nur Auswertungen für die Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome vor, die in den Fragebogen-Versionen für Patienten ab 6 bis 11 Jahren enthaltenen sind.

Für die Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Symptome des CFQ-R zur Symptomatik zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ivacaftor + BSC und Placebo + BSC.

⁸ Assessment Report, Kalydeco, EMA/297262/2020 vom 30.04.2020; verfügbar unter www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0082-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score

Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

In der Studie 110 zeigt sich für den BMI z-Score kein statistisch signifikanter Unterschied von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Schweißchloridkonzentration (mmol/l)

Die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch die Erkrankung pathophysiologisch bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.

Der Endpunkt Schweißchloridkonzentration wurde in der Studie 110 als absolute Veränderung zu Woche 24 erhoben. Es liegt für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC vor.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R

Die Lebensqualität wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstruments CFQ-R unter Verwendung der Patientenversion erfasst. Entsprechend dem Vorgehen bei der Symptomatik wurden im Dossier auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausschließlich Domänen aus der Version für 6- bis 11-Jährige ausgewertet. Dies umfasst die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung des CFQ-R.

In diesen Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

Bei den Ergebnissen zur Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) liegen keine Daten zur Effektschätzung vor.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Bei dem einzigen in der Studie aufgetretenen SUE „Obstipation“ kann es sich sowohl um ein UE als auch um ein Ereignis der Grunderkrankung handeln.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren, die die *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen, wurde die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie 110 vorgelegt. Aus dieser Studie ergeben sich Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen.

In der Studie 110 traten keine Todesfälle auf.

Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen, dem BMI-z-Score sowie in den Domänen der Symptomatik erfasst mittels CFQ-R in der Patientenversion ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Auch in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität in den entsprechenden Domänen des CFQ-R und in der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, so dass weder ein Vor- noch ein Nachteil von Ivacaftor gegenüber BSC abgeleitet werden.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegen, die Ausprägung der Symptome erst mit zunehmendem Alter stärker wird, und angesichts der übereinstimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapien in beiden Populationen, wird der festgestellte Zusatznutzen im Beschluss vom 20. Februar in der Population der ≥ 18 -jährigen Patienten in der Gesamtabwägung berücksichtigt. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, ist das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar.

Fazit:

Zusammengenommen ergibt sich für Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit einer *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen auf Grundlage der Ergebnisse der Studie 110 unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Patienten ab 18 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie 110 bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren, unter Berücksichtigung der Bewertung von Ivacaftor bei Patienten ab 18 Jahren auf Grundlage derselben Studie.

In der Studie 110 war die in Deutschland standardmäßig bei Patienten mit zystischer Fibrose eingesetzte Inhalation von hyperosmolarer NaCl Lösung nicht möglich. Insgesamt bestehen daher Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft der Daten, da nicht abgeschätzt werden kann, inwiefern eine Therapie mit hyperosmolarer NaCl Inhalation die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten beeinflusst hätte.

Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz sowie der Unsicherheiten von patientenrelevanten Effekten in dieser Altersgruppe wird insgesamt ein Anhaltspunkt abgeleitet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung von Patienten ab 6 Monaten bis < 18 Jahre mit zystischer Fibrose, die eine *R117H-CFTR*-Mutation aufweisen“.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden folgende Patientengruppen unterschieden:

a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen und

b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen.

Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best Supportive Care bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine vergleichenden Studien vor und überträgt die Ergebnisse der Ivacaftor-Behandlung bei Erwachsenen mit *R117H*-Mutation auf Patienten ab 6 Monaten. Ergänzend stellt er Ergebnisse der Beobachtungsstudie VX15-770-122 dar. Obgleich die Daten aufgrund des fehlenden Vergleichs zu Best Supportive Care und der deskriptiven Auswertung nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet sind, liefern sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens.

Insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Erwachsenen (Beschluss vom 20. Februar 2020) auf Kinder im Alter von 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose und einer *R117H*-Mutation in dieser Altersgruppe unter der Berücksichtigung der Daten zur Sicherheit von Kindern mit Gating Mutationen angenommen wird.

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

Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best Supportive Care (BSC) bestimmt. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die randomisiert, kontrollierte Studie VX11-770-110 vor, in der Ivacaftor gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu BSC verglichen wurde. In der Gesamtschau kann aus den Daten dieser Studie weder ein Vor- noch ein Nachteil von Ivacaftor gegenüber BSC abgeleitet werden.

In Anbetracht der Tatsache, dass die eingeschlossenen Patienten aufgrund ihres jungen Alters und des oft milden Krankheitsverlaufs bei der *R117H*-Mutation in dieser Altersgruppe noch relativ wenige Symptome aufweisen und eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung vorliegt, sowie angesichts der übereinstimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapien in beiden Populationen, werden die Ergebnisse bei Erwachsenen mit *R117H*-Mutation (Beschluss vom 20. Februar 2020) in der Gesamtabwägung berücksichtigt. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (04. Juni 2020) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

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

Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8.000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen⁹.

Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6.340 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat (8.042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer errechnete Anzahl von 20 Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt insbesondere daher in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar. Eigene Berechnungen des IQWiGs unter Verwendung der folgenden vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Anteilswerte für die Mutationen ergeben 26 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bei Annahme der gleichen Altersverteilung wie im gesamten Register-Auswertungskollektiv ergeben sich folgende Patientenzahlen: 7 in Patientenpopulation a (≥ 6 Monate bis < 6 Jahre) und 19 in Patientenpopulation b (≥ 6 Jahre bis < 18 Jahre).

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kalydeco (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. September 2020):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2020).

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

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht von 7,6 kg für Kinder unter einem Jahr und von 20,8 kg für 5-jährige Kinder).¹⁰

⁹ <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

¹⁰ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

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

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

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

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

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen				
Ivacaftor	kontinuierlich, 2 x täglich alle 12 h	365	1	365
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen				
Ivacaftor	kontinuierlich, 2 x täglich alle 12 h	365	1	365
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen				
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen				
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen					
Ivacaftor	50 mg – 75 mg	100 mg – 150 mg	2 x 50 mg – 2 x 75 mg	365	730 x 50 mg – 730 x 75 mg
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen					
Ivacaftor	150 mg	300 mg	2 x 150 mg	365	730 x 150 mg
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen					
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Kosten der Arzneimittel:					
Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen					
Ivacaftor 50 mg	56 GRA	16.017,86 €	1,77 €	937,86 €	15.078,23 €
Ivacaftor 75 mg	56 GRA	16.017,86 €	1,77 €	937,86 €	15.078,23 €
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen					
Ivacaftor 150 mg	56 FTA	16.017,86 €	1,77 €	937,86 €	15.078,23 €
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen					
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i> -Mutation im <i>CFTR</i> -Gen aufweisen					
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: GRA = Granulat in Beuteln, FTA = Filmtablette					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Juni 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 25. Juni 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ivacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 25. Juni 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ivacaftor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. September 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 9. November 2020 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Dezember 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. November 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. November 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. November 2020 2. Dezember 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Dezember 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten ≥ 6 Monate - < 18 Jahre (R117H))**

Vom 17. Dezember 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 5. November 2020 (BAnz AT 19.01.2021 B2), wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor gemäß dem Beschluss vom 4. Juni 2020 (BAnz AT 17.08.2020 B2) nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Ivacaftor

Beschluss vom: 17. Dezember 2020
In Kraft getreten am: 17. Dezember 2020
BANZ AT 03.02.2021 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Juni 2020):

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine *R117H-CFTR*-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R*.

Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine *R117H-CFTR*-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R*.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.12.2020):

Kalydeco wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab 6 Monaten bis < 18 Jahre mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine *R117H-CFTR*-Mutation aufweisen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor als Monotherapie:

- Best Supportive Care

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

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

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

- b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor als Monotherapie:

- Best Supportive Care

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

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

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen:

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 18 Jahren mit R117H-Mutation
Morbidität	↑	Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 18 Jahren mit R117H-Mutation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 18 Jahren mit R117H-Mutation
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Patienten ≥ 6 Monate - < 6 Jahre mit Gating-Mutationen
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n.b.: nicht bewertbar		

Studienergebnisse

Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-52) sofern nicht anders indiziert.

- b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen:

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↑	Vorteile unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Patienten ≥ 18 Jahren mit <i>R117H</i> -Mutation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Patienten ≥ 18 Jahren mit <i>R117H</i> -Mutation
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n.b.: nicht bewertbar		

Studienergebnisse aus Studie VX11-770-110 (Studie 110): Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC; RCT; 24 Wochen

Studie 110	IVA + BSC	Placebo + BSC	IVA + BSC vs. Placebo + BSC
Endpunktkategorie			
Endpunkt			
Mortalität			
Es traten keine Todesfälle auf.			

Studie 110 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA + BSC vs. Placebo + BSC		
	N	Anzahl Ereignisse n _E (n _E /Patienten- jahre)	N	Anzahl Ereignisse n _E (n _E /Patienten- jahre)	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert		
Morbidität							
pulmonale Exazerbationen (PE)	10	0 (0) ^a	9	0 (0) ^a	--		
Hospitalisierung wegen PE	10	0 (0) ^a	9	0 (0) ^a	--		
Studie 110 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA + BSC			Placebo + BSC		IVA + BSC vs. Placebo + BSC	
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^c MW (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^c MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
Morbidität							
FEV1 ^e							
absolute Veränderung ^f	10	96,50 (8,69)	-3,02 (2,45)	9	93,39 (8,02)	4,71 (5,75)	-5,78 [-11,10; -0,45]; 0,035 ^g
relative Veränderung ^f	10	96,50 (8,69)	-2,97 (2,30)	9	93,39 (8,02)	5,24 (6,69)	-6,17 [-12,22; -0,12]; 0,046 ^g
Body Mass Index (BMI)							
z-Score ^h (absolute Veränderung) ⁱ	10	0,35 (0,99)	0,05 (0,43)	9	0,04 (0,89)	0,03 (0,39)	-0,07 [-0,26; 0,13]; 0,474 ^j
Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik) ^{k,l}							
Atmungssystem	9	93,52 (6,94)	-1,39 (8,19)	8	89,93 (7,99)	3,57 (9,45)	-4,87 [-14,76; 5,01]; 0,303 ^m
gastrointestinale Symptome	8	77,78 (33,33)	16,67 (27,89)	8	87,50 (17,25)	4,76 (12,60)	0,49 [-6,88; 7,86]; 0,885 ^m
Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt) ⁿ							
[mmol/l] (absolute Veränderung)	9	61,94 (22,15)	-25,38 (15,09)	9	74,67 (26,77)	-2,69 (20,02)	-27,88 [-37,26; -18,49]; <0,0001 ^o
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
CFQ-R (Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) ^{k,l}							
körperliches Wohlbefinden	9	88,89 (11,78)	-6,48 (32,09)	8	83,51 (12,78)	2,98 (13,14)	-11,73 [-29,63; 6,16]; 0,180 ^m
Gefühlslage	9	81,94 (6,91)	6,25 (9,77)	8	79,17 (16,06)	3,21 (9,83)	3,15 [-4,09; 10,40]; 0,365 ^m
soziale Ein- schränkungen	9	64,29 (17,66)	10,32 (13,27)	8	64,48 (22,46)	4,08 (17,59)	7,13 [-3,24; 17,50]; 0,162 ^m
Körperbild	9	91,36 (10,80)	-3,70 (15,18)	8	90,28 (12,51)	6,35 (12,60)	-11,06 [-23,55; 1,43]; 0,078 ^m
Essstörungen	9	87,65 (23,20)	-5,56 (9,30)	8	75,00 (23,57)	12,70 (21,69)	13,74 [-4,46; 31,94]; 0,127 ^m
Therapiebe- lastung	9	71,61 (24,29)	11,11 (12,17)	8	58,33 (20,36)	14,29 (17,82)	-2,41 [-19,81; 15,00]; 0,768 ^m

Studie 110 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen^p					
UEs (ergänzend dargestellt)	10	8 (80,0)	9	9 (100,0)	–
SUEs	10	1 (10,0) ^q	9	0 (0)	2,73 [0,12; 59,57]; 0,523 ^r
Abbruch wegen UEs	10	0 (0)	9	0 (0)	–
a. Hergeleitet auf Basis der Anzahl an Patienten mit Ereignis; der pU beschreibt in seinem Dossier, dass er keine Analysen zur Anzahl pulmonaler Exazerbationen darstellt, da keine Ereignisse aufgetreten sind. b. Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. c. Bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt. d. Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar. e. Als % vom standardisierten Normalwert f. Höhere Werte bedeuten eine bessere Lungenfunktion; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Ivacaftor + BSC. g. MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt und Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Werten zu Studienbeginn von Alter und FEV1 (als % vom standardisierten Normalwert). h. Für Alter und Geschlecht adjustierter BMI i. Höhere Werte bedeuten ein höheres Gewicht pro Quadratmeter; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Ivacaftor + BSC. j. MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt und Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Werten zu Studienbeginn von Alter und FEV1 (als % vom standardisierten Normalwert) und nach BMI z-Score zu Studienbeginn. k. Höhere Werte bedeuten eine bessere Symptomatik / gesundheitsbezogene Lebensqualität; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Ivacaftor + BSC. l. Die Domänen Gewichtsprobleme (Symptomatik) sowie Rollenfunktion, Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung (gesundheitsbezogene Lebensqualität) sind ausschließlich in den Fragebogen für Patienten ≥ 14 Jahre enthalten; in der relevanten Teilpopulation (6 Jahre bis < 18 Jahre) lagen nur für 1 Patienten Daten vor; daher erfolgte durch den pU keine Darstellung der Ergebnisse zu diesen Domänen. m. MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt und Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Werten zu Studienbeginn von Alter, FEV1 (als % vom standardisierten Normalwert) und dem jeweiligen CFQ-R-Domänen-Score. n. Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers o. MMRM: Behandlung, Visite und Behandlung×Visite als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt und Adjustierung nach kontinuierlichen Baseline-Werten der Chloridkonzentration im Schweiß, des FEV1% und des Alters. p. Erfassung der UEs in der RCT VX11-770-110 grundsätzlich mit Ereignissen der Grunderkrankung; für die vorliegende Dossierbewertung legt der pU Auswertungen ohne das Ereignis der Grunderkrankung „Infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose“ (PT) vor. q. Es ist nicht auszuschließen, dass es sich bei dem im Ivacaftor + BSC-Arm aufgetretenen Ereignis (PT „Obstipation“) um ein Ereignis der Grunderkrankung handelt. r. Eigene Berechnungen von Effekt und KI (asymptotisch) (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen); p-Wert mittels unbedingtem exaktem Test. Verwendete Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; BMI: Body-Mass-Index; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV1: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; nE: Anzahl von Ereignissen; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; SD: Standardabweichung					

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

- a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen:
ca. 7 Patienten
- b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen:
ca. 19 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kalydeco® (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. September 2020):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor	196.555,50 €
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2020)

- b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor	196.555,50 €
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Dezember 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 17. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

(neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten ≥ 6 Monate bis < 18 Jahre [R117H])

Vom 17. Dezember 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 5. November 2020 (BANz AT 19.01.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor gemäß dem Beschluss vom 4. Juni 2020 (BANz AT 17.08.2020 B2) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ivacaftor

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Juni 2020):

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine *R117H-CFTR*-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R*.

Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine *R117H-CFTR*-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im *CFTR*-Gen aufweisen: *G551D*, *G1244E*, *G1349D*, *G178R*, *G551S*, *S1251N*, *S1255P*, *S549N* oder *S549R*.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Dezember 2020):

Kalydeco wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab 6 Monaten bis < 18 Jahre mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine *R117H-CFTR*-Mutation aufweisen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor als Monotherapie:

- Best Supportive Care

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

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen



b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor als Monotherapie:

– Best Supportive Care

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

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen:

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 18 Jahren mit <i>R117H</i> -Mutation
Morbidität	↑	Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 18 Jahren mit <i>R117H</i> -Mutation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 18 Jahren mit <i>R117H</i> -Mutation
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Patienten ≥ 6 Monate – < 6 Jahre mit Gating-Mutationen

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Studienergebnisse

Es wurden keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vorgelegt.

b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen:

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↑	Vorteile unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Patienten ≥ 18 Jahren mit <i>R117H</i> -Mutation
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Patienten ≥ 18 Jahren mit <i>R117H</i> -Mutation

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-52) sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Studienergebnisse aus Studie VX11-770-110 (Studie 110): Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC; RCT; 24 Wochen

Studie 110 Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + BSC	Placebo + BSC	IVA + BSC vs. Placebo + BSC
---	-----------	---------------	--------------------------------

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Studie 110 Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Anzahl Ereignisse n _E (n _E /Patientenjahre)	N	Anzahl Ereignisse n _E (n _E /Patientenjahre)	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert

Morbidität

pulmonale Exazerbationen (PE)	10	0 (0) ^a	9	0 (0) ^a	–
Hospitalisierung wegen PE	10	0 (0) ^a	9	0 (0) ^a	–

Studie 110 Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^c MW (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^c MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^d

Morbidität

FEV₁^e

absolute Veränderung ^f	10	96,50 (8,69)	–3,02 (2,45)	9	93,39 (8,02)	4,71 (5,75)	–5,78 [–11,10; –0,45]; 0,035 ^g
relative Veränderung ^f	10	96,50 (8,69)	–2,97 (2,30)	9	93,39 (8,02)	5,24 (6,69)	–6,17 [–12,22; –0,12]; 0,046 ^g

Body Mass Index (BMI)

z-Score ^h (absolute Veränderung) ⁱ	10	0,35 (0,99)	0,05 (0,43)	9	0,04 (0,89)	0,03 (0,39)	–0,07 [–0,26; 0,13]; 0,474 ^j
--	----	----------------	----------------	---	----------------	----------------	--

Symptomatik (CFQ-R, Domänen zur Symptomatik)^{k, l}

Atmungssystem	9	93,52 (6,94)	–1,39 (8,19)	8	89,93 (7,99)	3,57 (9,45)	–4,87 [–14,76; 5,01]; 0,303 ^m
gastrointestinale Symptome	8	77,78 (33,33)	16,67 (27,89)	8	87,50 (17,25)	4,76 (12,60)	0,49 [–6,88; 7,86]; 0,885 ^m

Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt)ⁿ

[mmol/l] (absolute Veränderung)	9	61,94 (22,15)	–25,38 (15,09)	9	74,67 (26,77)	–2,69 (20,02)	–27,88 [–37,26; –18,49]; < 0,0001 ^o
---------------------------------	---	------------------	-------------------	---	------------------	------------------	---

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

CFQ-R (Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)^{k, l}

körperliches Wohlbefinden	9	88,89 (11,78)	–6,48 (32,09)	8	83,51 (12,78)	2,98 (13,14)	–11,73 [–29,63; 6,16]; 0,180 ^m
---------------------------	---	------------------	------------------	---	------------------	-----------------	--



Studie 110 Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + BSC			Placebo + BSC			IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^c MW (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende ^c MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
Gefühlslage	9	81,94 (6,91)	6,25 (9,77)	8	79,17 (16,06)	3,21 (9,83)	3,15 [-4,09; 10,40]; 0,365 ^m
soziale Einschränkungen	9	64,29 (17,66)	10,32 (13,27)	8	64,48 (22,46)	4,08 (17,59)	7,13 [-3,24; 17,50]; 0,162 ^m
Körperbild	9	91,36 (10,80)	-3,70 (15,18)	8	90,28 (12,51)	6,35 (12,60)	-11,06 [-23,55; 1,43]; 0,078 ^m
Essstörungen	9	87,65 (23,20)	-5,56 (9,30)	8	75,00 (23,57)	12,70 (21,69)	13,74 [-4,46; 31,94]; 0,127 ^m
Therapiebelastung	9	71,61 (24,29)	11,11 (12,17)	8	58,33 (20,36)	14,29 (17,82)	-2,41 [-19,81; 15,00]; 0,768 ^m

Studie 110 Endpunktkategorie Endpunkt	IVA + BSC		Placebo + BSC		IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen ^p					
UEs (ergänzend dargestellt)	10	8 (80,0)	9	9 (100,0)	–
SUEs	10	1 (10,0) ^q	9	0 (0)	2,73 [0,12; 59,57]; 0,523 ^r
Abbruch wegen UEs	10	0 (0)	9	0 (0)	–

- a Hergeleitet auf Basis der Anzahl an Patienten mit Ereignis; der pU beschreibt in seinem Dossier, dass er keine Analysen zur Anzahl pulmonaler Exazerbationen darstellt, da keine Ereignisse aufgetreten sind.
- b Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- c Bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt.
- d Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar.
- e Als % vom standardisierten Normalwert
- f Höhere Werte bedeuten eine bessere Lungenfunktion; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Ivacaftor + BSC.
- g MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt und Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Werten zu Studienbeginn von Alter und FEV1 (als % vom standardisierten Normalwert).
- h Für Alter und Geschlecht adjustierter BMI
- i Höhere Werte bedeuten ein höheres Gewicht pro Quadratmeter; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Ivacaftor + BSC.
- j MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt und Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Werten zu Studienbeginn von Alter und FEV1 (als % vom standardisierten Normalwert) und nach BMI z-Score zu Studienbeginn.
- k Höhere Werte bedeuten eine bessere Symptomatik/gesundheitsbezogene Lebensqualität; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Ivacaftor + BSC.
- l Die Domänen Gewichtsprobleme (Symptomatik) sowie Rollenfunktion, Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung (gesundheitsbezogene Lebensqualität) sind ausschließlich in den Fragebogen für Patienten ≥ 14 Jahre enthalten; in der relevanten Teilpopulation (6 Jahre bis < 18 Jahre) lagen nur für 1 Patienten Daten vor; daher erfolgte durch den pU keine Darstellung der Ergebnisse zu diesen Domänen.
- m MMRM: Behandlung, Studienzeitpunkt und Behandlung×Studienzeitpunkt als feste Effekte; Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach kontinuierlichen Werten zu Studienbeginn von Alter, FEV1 (als % vom standardisierten Normalwert) und dem jeweiligen CFQ-R-Domänen-Score.
- n Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers
- o MMRM: Behandlung, Visite und Behandlung×Visite als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt und Adjustierung nach kontinuierlichen Baseline-Werten der Chloridkonzentration im Schweiß, des FEV1% und des Alters.
- p Erfassung der UEs in der RCT VX11-770-110 grundsätzlich mit Ereignissen der Grunderkrankung; für die vorliegende Dossierbewertung legt der pU Auswertungen ohne das Ereignis der Grunderkrankung „Infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose“ (PT) vor.
- q Es ist nicht auszuschließen, dass es sich bei dem im Ivacaftor + BSC-Arm aufgetretenen Ereignis (PT „Obstipation“) um ein Ereignis der Grunderkrankung handelt.
- r Eigene Berechnungen von Effekt und KI (asymptotisch) (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen); p-Wert mittels unbedingtem exakten Test.



Verwendete Abkürzungen:

BSC: Best Supportive Care; BMI: Body-Mass-Index; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV1: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n_e: Anzahl von Ereignissen; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; SD: Standardabweichung

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

a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen:

ca. 7 Patienten

b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen:

ca. 19 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kalydeco® (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. September 2020):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor	196 555,50 €
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich

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

b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine *R117H*-Mutation im *CFTR*-Gen aufweisen:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor	196 555,50 €
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best Supportive Care	Patientenindividuell unterschiedlich

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Dezember 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 17. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. Juni 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Ivacaftor eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Oktober 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten $\geq$ 6 Monate)



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten $\geq$ 6 Monate- < 18 Jahre (R117H))

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.10.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.10.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

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

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-05-15-D-555)

Modul 1

(PDF 728,86 kB)

Modul 2

(PDF 664,75 kB)

Modul 3

(PDF 1,56 MB)

Modul 4

(PDF 5,59 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/562/>

01.10.2020 - Seite 1 von 4

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ivacaftor (Kalydeco®)

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen:
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor als Monotherapie Best Supportive Care

b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen:
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor als Monotherapie Best Supportive Care

Stand der Information: Juni 2020

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 01.10.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 602.51 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2020
 - Mündliche Anhörung: 09.11.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.11.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155,50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.10.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ivacaftor - 2020-05-15-D-555*). 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 09.11.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.11.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.08.2012 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/562/>

01.10.2020 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten $\geq$ 6 Mona

Verfahren vom 01.09.2014 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

Verfahren vom 15.12.2015 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

Verfahren vom 01.12.2018 (Verfahren eingestellt)

Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.12.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.09.2020 (Verfahren nach § 35a SGB V begonnen)

Verfahren vom 01.09.2020 (Verfahren nach § 35a SGB V begonnen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.11.2020 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.	22.10.2020
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	19.10.2020
BIO Deutschland e. V.	21.10.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.10.2020
Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. (AGAM), Dr. med. Eickmeier	22.10.2020

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 (Ireland) Ltd.						
Schmeding, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Patchev, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Kräss, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Ellis, Hr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Kopp, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Anton, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
BIO Deutschland e. V.						
Kahnert, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	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
Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. (AGAM), Dr. med. Eickmeier						
Eickmeier, Hr. Dr.	ja	ja	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd

Datum	22.10.2020
Stellungnahme zu	Ivacaftor (Kalydeco®) Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Monaten bis <18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt
Stellungnahme von	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Folgenden nimmt Vertex Stellung zu der Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Vorgangsnummer 2020-05-15-D-555 zum Wirkstoff Ivacaftor im Anwendungsgebiet der Patienten mit zystischer Fibrose (Cystic Fibrosis, CF) ab 6 Monaten bis <18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt. Aufgrund des progredienten Verlaufs der zystischen Fibrose ist ein möglichst früher Therapiebeginn bereits im Säuglings- bzw. Kleinkindesalter zur Vermeidung irreversibler Organschäden entscheidend. Hierbei kommt den CFTR-Modulatoren als einzigen kausalen Therapieoptionen der CF – allen voran Ivacaftor bei Patienten mit R117H- oder Gating-Mutationen – eine herausragende Bedeutung zu. Der Wirkmechanismus von Ivacaftor besteht unabhängig vom Alter der Patienten; die hohe Wirksamkeit, gute Verträglichkeit und Sicherheit von Ivacaftor wurden bereits für Erwachsene und Kinder gleichermaßen nachgewiesen. Die Pharmakokinetik und das Sicherheitsprofil der CFTR-Modulatoren – und daher auch von Ivacaftor – sind mutationsagnostisch, d. h. unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation. Daten für Patienten mittlerweile sogar ab einem Alter von 4 Monaten aus klinischen Studien sowie aus dem Versorgungsalltag bestätigen dies. Vor diesem Hintergrund ergibt sich auch für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet der Patienten mit CF <18 Jahren und einer R117H-Mutation die Möglichkeit eines Evidenztransfers. Vertex geht hierauf im nachfolgenden allgemeinen Teil ihrer Stellungnahme detailliert ein.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Einleitung

Beschreibung der Erkrankung

Die CF ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte, progressive Stoffwechselerkrankung (1). Ursache der Erkrankung sind Mutationen im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen, die zu einem Fehlen und/oder einer Fehlfunktion der CFTR-Proteinkanäle in Epithelzellen führen. Dadurch kommt es u. a. in Lunge und Pankreas zur Bildung zähflüssiger Sekrete, die zur Funktionseinschränkung bis hin zum Funktionsverlust und letztendlich zu verminderter Lebenserwartung führen (2).

Die CF manifestiert sich sehr früh im Leben, beginnt schon im Mutterleib und zeigt sich symptomatisch schon im Säuglingsalter (3, 4). Auch wenn verschiedene Verlaufsformen der CF beobachtet werden, stehen pulmonale und gastrointestinale Komplikationen generell im Vordergrund des multisystemischen Krankheitsbildes. Die progrediente Organinsuffizienz hat eine geringere Lebenserwartung zur Folge (5). In den meisten Fällen ist die fortschreitende bzw. terminale Lungeninsuffizienz die Ursache für einen frühzeitigen Tod bei Patienten mit CF (4). Dies ist auch bei Patienten mit der vermeintlich milderen R117H-Mutation der Fall (6).

Klinisches Bild der CF bei Patienten mit R117H-Mutation

Bei CF-Patienten mit einer R117H-Mutation ist die Aktivität des CFTR nicht vollständig aufgehoben, da eine CFTR-Gesamtaktivität von ca. 20-25 % des Normwertes zu verzeichnen ist. Es kommt daher zu einer chronisch progredienten, multisystemischen Erkrankung, die jedoch im Gegensatz zu anderen, sogenannten Gating-Mutationen (Klasse III-Mutation mit einer Störung der Offenwahrscheinlichkeit des CFTR-Proteinkanals) bzw. Klasse II-Mutationen (CFTR-Protein wird nicht korrekt gebildet und es gelangt kein oder nur sehr wenig CFTR-Protein an die Zelloberfläche) langsamer progredient erscheint (7). Allerdings zeigen auch Patienten mit R117H-Mutation bei Diagnose im Kindesalter bereits die CF-typischen, für

Auch die weiteren einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Die zystische Fibrose ist eine progredient verlaufende Erkrankung, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose kaum messbare Symptome aufweisen. Insbesondere bei Patienten mit einer R117H-Mutation kann sich die Krankheitsmanifestation deutlich verzögern, so dass Kinder, aber auch Jugendliche mit dieser Mutation oft einen milderen Krankheitsverlauf zeigen als mit anderen Mutationen. Bei der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher berücksichtigt, dass sich aufgrund der geringen Symptomlast eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte insbesondere

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
die Diagnose ausschlaggebende Symptome wie z.B. erhöhte Chloridwerte im Schweiß. Patienten mit der R117H-Mutation leiden im weiteren Verlauf der Erkrankung an einer sich verringernden Lungenfunktion – bei den meisten Patienten wird dies allerdings in der Spirometrie erst später sichtbar als bei den Patienten mit Mutationen, die in einem völligen CFTR-Funktionsverlust resultieren. Das vermeintliche Fehlen einer Lungensymptomatik bei Patienten mit der R117H-Mutation (dies ist eher dem Fehlen ausreichend sensibler Messmethoden geschuldet) ist besonders tückisch, da die Lungenfunktion hier besonders lange augenscheinlich noch adäquat hoch ist, im späteren Leben jedoch mit der gleichen Geschwindigkeit abnimmt, wie bei Patienten mit einer F508del-Homozygotie im CFTR-Gen, die eine besonders starke Symptomlast zeigen (8, 9). Zudem droht Patienten mit R117H-Mutation trotz der vermeintlich langsamen Progression mit zunehmendem Alter auch eine Häufung pulmonaler Exazerbationen (meist im Sinne schwerer Lungenentzündungen). Diese führen nicht nur zur Notwendigkeit von (i.v.) Antibiosen und/oder Krankenhausaufenthalten, sondern auch zu weiteren Schäden am Lungengewebe, wodurch der Teufelskreis der CF-Lungenerkrankung bestehend aus Minderbelüftung, Infektion und Entzündung und Gewebsvernarbung weiter beschleunigt wird, der die erhebliche Krankheitslast der CF zur Folge hat (7, 10). Des Weiteren können Patienten mit der R117H-Mutation auch bereits im Kindesalter einen durch die bestehende Pankreasinsuffizienz induzierten inadäquaten Ernährungsstatus und daraus folgende Gedeihstörungen sowie eine pulmonale Besiedlung mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> aufweisen (8, 11) – allesamt wichtige prognostische Faktoren der Mortalität und Morbidität bei CF. Folglich bleibt festzuhalten, dass, ungeachtet der zugrundeliegenden krankheitsverursachenden CF-Mutationen, CF stets eine genetische und	bei Kindern, aber auch mit Jugendlichen mit einer <i>R117H</i>-Mutation schwer messen lassen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
progressive Erkrankung ist, deren Manifestationsmuster und die daraus resultierenden Symptome und Krankheitslast stets die gleichen sind und aus der Gewebsverteilung des CFTR-Proteins resultieren, dessen Fehlen und/oder Fehlfunktion als einzige Ursache der CF gilt. Lediglich die zeitlichen Muster der Progression unterscheiden sich bei Patienten, die Mutationen mit resultierender CFTR-Restaktivität haben, im Vergleich zu Patienten mit (fast) vollständigem Fehlen der CFTR-Aktivität. <i>Symptomatische Therapie der CF</i> Das Ziel der bis zur Einführung von CFTR-Modulatoren einzig verfügbaren Therapieoptionen, sog. Best Supportive Care, für CF-Patienten war (und ist) die Behandlung CF-assoziiierter Symptome. Dazu gehören insbesondere die Kontrolle der Atemwegsinfekte und Entzündungsreaktionen, die Mobilisierung des zähflüssigen Schleims zur Verminderung der Atemwegsobstruktion, die Korrektur von Nährstoffdefiziten sowie die Vermeidung von Gedeihstörungen aufgrund der exokrinen Pankreasinsuffizienz und der gastrointestinalen und hepatischen Manifestationen (12-14). In der hier relevanten Altersgruppe der Säuglinge, (Klein-) Kinder und Jugendlichen ab 6 Monaten bis <18 Jahren jedoch stehen, je jünger die Patienten sind, nur sehr eingeschränkt symptomatische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Sport oder auch physiotherapeutisch angeleitete Atemtherapien, die selbstständig durchgeführt werden müssen, sind erst für ältere Kinder umsetzbar (15-18). Des Weiteren dürfen Mukolytika wie beispielsweise Acetylcystein bei Kleinkindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, da es aufgrund ihrer Atemwegsbeschaffenheit und der begrenzten Fähigkeit des Abhustens von Schleim zu einer Blockierung der Atemwege kommen kann (19). Die Wirkung des Bronchodilatators Salbutamol ist laut Fachinformation bei Säuglingen und Kleinkindern unter 18 Monaten nicht immer gewährleistet	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(20). Die Behandlung mit den Entzündungshemmern Beclometason und Fluticason wird erst ab 5 bzw. 18 Jahren empfohlen (21, 22). Generell haben Patienten mit CF trotz der verfügbaren symptomatischen Therapien eine hohe und stetig zunehmende Krankheitslast, was letztendlich in einer geringeren Lebenserwartung resultiert. Das Sterbealter bei CF-Patienten mit R117H-Mutation beträgt im Median 50 Jahre (im Vergleich zu einer mittleren Lebenserwartung der Bevölkerung von 81 Jahren) (6). Gleichzeitig geht die Behandlung auch mit einer enormen körperlichen und psychischen Belastung einher (23, 24). Somit besteht auch bei pädiatrischen Patienten mit der R117H-Mutation eine hohe Krankheitslast und damit die Notwendigkeit einer kausalen Therapie mit dem Ziel, die Progression der Erkrankung zu bremsen (10). <i>Kausale Therapie der CF: CFTR-Modulation</i> Die Einführung des CFTR-Potentiators Ivacaftor auf dem deutschen Markt als erste mutationsspezifische und kausal wirksame Therapie stellte 2012 einen therapeutischen Durchbruch in der CF dar. Ivacaftor adressiert direkt den zugrundeliegenden Basisdefekt bei Patienten mit R117H-Mutationen, deren funktionelle Konsequenz sowohl eine verminderte Offenwahrscheinlichkeit (Gating), als auch eine eingeschränkte Leitfähigkeit der einzelnen Chloridionenkanäle (Conductance) ist. Ivacaftor bewirkt eine Änderung der Proteinstruktur und erhöht somit die Offenwahrscheinlichkeit des CFTR-Proteinkanals, wodurch eine Normalisierung des Chloridionentransports erreicht wird. Somit wird durch Ivacaftor die Funktion des CFTR-Proteins deutlich erhöht, dessen Defekt als einzige Ursache der CF gilt (7). So konnten in den Erstbewertungen von Ivacaftor zwischen 2012 – 2015 (Patienten ab 6 Jahren mit einer Gating-Mutation im CFTR-Gen sowie	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erwachsene mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen) über alle Altersgruppen und zugrundeliegenden Mutationen hinweg substanzielle und signifikante Behandlungseffekte in patientenrelevanten Endpunkten gezeigt werden (25-28). Auf dieser Grundlage hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für alle Altersgruppen einen Zusatznutzen anerkannt und quantifiziert (29-31). Bestätigt wurde dies erneut mit den Beschlüssen des G-BA Anfang 2020 nach wiederholter Nutzenbewertung aufgrund Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzschwelle für Ivacaftor (32-35). Daten aus dem klinischen Alltag untermauern die Ergebnisse klinischer Studien und zeigen eindrucksvoll, dass Ivacaftor die Lungenfunktion verbessert, die Häufigkeit pulmonaler Exazerbationen drastisch reduziert und die Inzidenz von CF-Sekundärpathologien wie Diabetes oder Leberschäden reduziert. Auch liefern diese Daten deutliche Hinweise auf eine reduzierte Mortalität und geringere Häufigkeit von Organtransplantationen, der Ultima Ratio bei der Therapie der fortgeschrittenen CF. Auch stützen weitere Registerdaten und Daten aus Langzeitstudien die bestehende Evidenz aus pivotalen Studien (36-43) und untermauern den Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der alleinigen symptomatischen Therapie. • Langzeitdaten von Ivacaftor bei Patienten ab 6 Jahren mit R117H- oder Gating-Mutationen belegen, unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation, eine anhaltende Verbesserung der Lungenfunktion bei einem gleichbleibend guten Verträglichkeitsprofil (36-39, 41). • Im Rahmen einer großen Registerstudie in den USA und in Großbritannien wurden neben der deutlichen Verringerung von pulmonalen Exazerbationen und dem damit assoziierten stark verminderten Mortalitätsrisiko Patienten unter einer Ivacaftor-Therapie	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
deutlich seltener hospitalisiert als im Kontrollarm. Auch das Risiko für eine Organtransplantation wurde unter Ivacaftor-Therapie signifikant gesenkt (40, 42). <i>Relevanz des frühen Therapiebeginns</i> Eine möglichst frühzeitige Intervention bei (Klein-)Kindern und Säuglingen mit R117H-Mutation ist von hoher Relevanz, um die zwar vermeintlich langsamer einsetzenden, jedoch irreversiblen Folgeschäden zu vermeiden oder so lange wie möglich hinauszuzögern. Daten aus dem irischen Register mit intraindividuellem Vergleich zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen einem frühen Therapiebeginn und dem krankheitsmodifizierenden Effekt hinsichtlich des Erhalts der Lungenfunktion (43). Je früher die Therapie begonnen wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Lungenfunktion nicht nur langsamer abnimmt, sondern weiter steigt und lange Zeit auf dem Level eines Gesunden bleibt. Ein weiteres deutliches Argument für einen möglichst frühen Therapiebeginn liefern Daten zum Biomarker Schweißchlorid. Dieser ist bei CF-Patienten mit R117H-Mutation deutlich erhöht – auf bis zu mehr als das 3-Fache der Norm. Dies ist ab Geburt der Fall und ändert sich auch im weiteren Leben nicht nennenswert. Somit ist die Verminderung der Schweißchlorid-Konzentration ein wichtiger Wirksamkeitsnachweis: die Höhe des Schweißchlorid-Wertes ist fast ausschließlich abhängig von der Funktion des CFTR-Kanalproteins. Ivacaftor vermag diesen Parameter bei den Säuglingen auf das Niveau von Gesunden oder Genträgern (die keine klinische CF haben) zu senken. Gleichermaßen ist das möglichst lange Aufrechterhalten einer Pankreassuffizienz (wie sie bei Patienten mit sog. Restfunktionsmutationen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
meist zu finden ist) ein wichtiges Therapieziel in der Behandlung der CF. Wichtige Biomarker, die die Funktion und den Gewebssstress der Bauchspeicheldrüse anzeigen, sind fäkale Elastase 1 und immunreaktives Trypsinogen. Die Verbesserung dieser Parameter unter Ivacaftor Monotherapie liefert deutliche Hinweise darauf, dass eine Behandlung mit Ivacaftor im frühen Lebensalter die Funktion der Bauchspeicheldrüse verbessern und potenziell deren progressionsbedingte Zerstörung zumindest verlangsamen könnte. Die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland zum 01. September 2016 (44) bringt in diesem Zusammenhang gerade im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit Ivacaftor zusätzliche positive Implikationen für die CF-Patienten mit sich: Früherkennung und früher Behandlungsbeginn, die eine Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität über lange Zeiträume ermöglichen. Dies ist so auch in der S3-Leitlinie beschrieben: <i>„Durch das generelle Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose wird die Erkrankung bei vielen Mukoviszidose-Patienten bereits vor dem Auftreten der ersten Symptome diagnostiziert. Für die Krankheitsprognose und Lebensqualität, ist die Diagnostik und Therapie nach Diagnosestellung von großer Bedeutung.“</i> (45). Mehrere vergleichende Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern) konnten wiederholt bestätigen, dass ein früherer Behandlungsbeginn nach „Frühdiagnose“ durch das Neugeborenen-Screening bei CF-Patienten zu einer dauerhaft besseren Lebensqualität, einer verringerten Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und einem Überlebensvorteil führt (46-50). Auch von klinischen Experten wurde in verschiedenen Anhörungsverfahren zu CFTR-Modulatoren ausdrücklich auf den Gewinn eines möglichst frühzeitigen Beginns einer kausalen Therapie hingewiesen, um irreversible Schäden der chronischen und progredienten Erkrankung zu vermeiden	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bzw. ihr Eintreten zu verlangsamen (Vorgangsnummern 2018-02-01-D-339, 2019-02-15-D-432, 2019-09-01-D-431, 2019-09-01-D-476 bis -D-481 und 2019-12-15-D-500) (51-53). Inzwischen ist Ivacaftor als Monotherapie sowohl in die Empfehlungen der S3-Leitlinie (durch die Indikationserweiterung auf Kleinkinder ab 12 bis <24 Monaten) „Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie“ (45) als auch in die europäische Leitlinie aufgenommen (54). Diese empfehlen Ivacaftor in der Monotherapie als Teil der Standardtherapie von CF-Patienten mit Gating-Mutationen, da durch einen frühen Einsatz von CFTR-Modulatoren der Krankheitsprozess deutlich verlangsamt oder sogar gestoppt werden kann. Seit Dezember 2019 bzw. Juni 2020 ist Ivacaftor nun für Säuglinge ab 6 Monaten, Jugendliche und Erwachsene mit CF zugelassen, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (55, 56). Für die Indikationserweiterung auf Säuglinge ab dem 4. Lebensmonat liegt auch bereits eine positive Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)-Opinion vor; die Zulassung der europäischen Kommission wird in Kürze erwartet (57). Es lässt sich schlussfolgern, dass ein früher Behandlungsbeginn mit Ivacaftor ab einem Alter von 6 Monaten und eine kontinuierliche Weiterbehandlung von Patienten, die eine R117H-Mutation tragen, über die gesamte Lebensdauer der CF-Patienten die anhaltenden Beeinträchtigungen und Funktionseinschränkungen deutlich verlangsamen oder gar verhindern kann. Folglich kann gegenwärtig davon ausgegangen werden, dass der langfristige Zusatznutzen durch eine Behandlung mit Ivacaftor bei den (Klein-)Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet mindestens so groß sein wird wie bei Erwachsenen mit CF. Die Daten der	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vorgelegten Beobachtungsstudie VX15-770-122, die über jeweils 3 Jahre vor und während einer Therapie mit Ivacaftor unter Realbedingungen erhoben wurden, zeigen einen positiven Zusammenhang zwischen einem früheren Start der Therapie und dem krankheitsmodifizierenden Effekt in Hinblick auf den Erhalt der Lungenfunktion und die Stabilisierung eines adäquaten Ernährungszustands sowie hinsichtlich der Reduktion von pulmonalen Exazerbationen (58). Das Ziel der hier vorliegenden Indikationserweiterung ist folglich, Säuglingen und (Klein-)Kindern mit R117H-Mutation – vor dem Hintergrund einer zwar langsamer progredient erscheinenden, jedoch schweren, lebensverkürzenden Erkrankung mit einer progredienten Akkumulation der Symptomlast im weiteren Verlauf – bereits ab einem Alter von 6 Monaten eine nach Diagnosestellung möglichst unmittelbare kausale Behandlung zur Verfügung zu stellen, um frühzeitig die klinischen Manifestationen der CF zu reduzieren, den Gesundheitszustand zu verbessern und die Lebenserwartung zu erhöhen.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Übertragbarkeit der Evidenz zum Zusatznutzen von Ivacaftor von den älteren Patienten ab 18 Jahren auf die hier relevante Population der Patienten ab 6 Monaten bis <18 Jahren mit der gleichen R117H-Mutation Die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der randomisierten kontrollierten Doppelblindstudie VX11-770-110, ergänzt durch die positiven Ergebnisse der zugehörigen Rollover-Studie VX12-770-112 und der registerbasierten Beobachtungsstudie VX15-770-122. Alle drei Studien bildeten für das Zulassungsverfahren bei der europäischen Zulassungsbehörde die Grundlage für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im vorliegenden Anwendungsgebiet. In der RCT VX11-770-110 wurde die Behandlung mit Ivacaftor bei CF-Patienten mit einer R117H-Mutation im direkten Vergleich zur zVT Best Supportive Care (BSC) untersucht. Die Studie umfasst insgesamt 19 Patienten im relevanten Alter <18 Jahren. In der Rollover-Studie VX12-770-112 wurden Patienten, die zuvor an der Studie VX11-770-110 teilgenommen hatten, über eine Dauer von bis zu 104 Wochen mit Ivacaftor (weiter-)behandelt, davon 15 Patienten im relevanten Alter <18 Jahre. Bei der Studie VX15-770-122 handelt es sich um eine registerbasierte, nicht interventionelle Beobachtungsstudie, die auf Daten aus dem Versorgungsalltag von CF-Patienten mit einer R117H-Mutation aus dem US-amerikanischen Cystic Fibrosis Foundation-Patientenregister beruht. Die Studie umfasst einen Zeitraum von bis zu 36 Monaten vor und 36 Monaten nach Ivacaftor-Therapiebeginn. Insgesamt sind Ergebnisse von 172 Patienten im relevanten Alter <18 Jahren verfügbar.	Der G-BA unterscheidet in der Bewertung des Zusatznutzens für Ivacaftor gegenüber BSC zwischen zwei Patientenpopulationen: a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen aufweisen b) Für Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine <i>R117H</i>-Mutation im <i>CFTR</i>-Gen aufweisen- <u>Zu VX12-770-112 (Patientenpopulation b)</u> Ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nicht durchgeführt, so dass die Studie 112 nicht für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden kann. <u>Zu VX15-770-122 (Patientenpopulation a)</u> Im Dossier werden die Daten für 36 Monate vor und nach Therapiebeginn mit Ivacaftor rein deskriptiv ergänzend dargestellt. Da dadurch keine Fragestellungen zur Feststellung des Zusatznutzens beantwortet werden, wird die Studie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Allerdings liefert sie unterstützende Daten für einen Evidenztransfer.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insbesondere die Daten der Beobachtungsstudie VX15-770-122, die im Vergleich zum Erstzulassungsantrag von Ivacaftor für Patienten mit einer R117H-Mutation zusätzlich vorgelegt werden konnten, waren im Zulassungsprozess ausschlaggebend. Außerdem wurde nun auch im Rahmen der pädiatrischen Zulassung der Biomarker Schweißchlorid von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für die Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen – das war im Rahmen der initialen Zulassung noch nicht der Fall; bei den Erwachsenen hatte man ebenfalls eine signifikante Verringerung des Schweißchlorids gesehen. Die EMA sieht nun in der deutlichen, signifikanten Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration einen Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von Ivacaftor auch für die Altersgruppe der (Klein-)Kinder. Zur Feststellung des Zusatznutzens von Ivacaftor hat Vertex im Dossier eine Übertragung der Evidenz von erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutationen vorgenommen (basierend auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie VX11-770-110 für die Teilpopulation der erwachsenen Patienten). Das Anwendungsgebiet der erwachsenen CF-Patienten mit einer R117H-Mutation (Anwendungsgebiet D) hat bereits mehrfach eine Nutzenbewertung durchlaufen (59, 60), wobei vom G-BA zuletzt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt wurde (61). Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (Europäische Gemeinschaft, EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development der EMA (62) Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB ist Entsprechendes in der AM-NutzenV (§ 5 Abs. 5a) verankert (63).	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für einen Evidenztransfer im Rahmen der Zulassung wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Das Konzept der Vergleichbarkeit beruht dabei auf den folgenden Kriterien: 1. Der Wirkmechanismus muss identisch sein. 2. Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden. 3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen übertragbar sein. Im Folgenden sollen diese Kriterien der Vergleichbarkeit in Hinblick auf die Populationen des vorliegenden Anwendungsgebietes G (Patienten mit CF ab 6 Monaten bis <18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt) und des bereits bewerteten Anwendungsgebietes D (Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt) noch einmal ausgeführt werden. In Modul 4 des hier relevanten Nutzendossiers wurden diese bereits in die Begründung zur Ableitung des Zusatznutzens einbezogen (64). <u>Identische Wirkung von Ivacaftor in CF-Patienten unterschiedlicher Altersstufen mit der gleichen Mutation</u> Jüngere und ältere CF-Patienten mit einer R117H-Mutation weisen den gleichen krankheitsverursachenden Gendefekt auf. Dieser Defekt ist von Geburt an vorhanden und überdauert die gesamte Lebenszeit. Somit unterscheiden sich die (Klein-)Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet von den erwachsenen Patienten im Anwendungsgebiet D nur durch ihr Alter. Im Rahmen eines pädiatrischen klinischen Entwicklungsprogramms wurde für (Klein-)Kinder im vorliegenden Anwendungsgebiet die adäquate, körperrgewichtsangepasste Dosierung von Ivacaftor gefunden und die Darreichungsform optimiert. Es konnte gezeigt werden, dass damit vergleichbare pharmakokinetische Parameter wie bei Patienten ab 18 Jahren erreicht werden (65, 66). Ein altersabhängiger Unterschied ist	Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbte Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im <i>CFTR</i>-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für Patienten verschiedener Altersstufen identisch. Durch eine Behandlung mit Ivacaftor wird die Funktionalität der Chlorid-Kanäle moduliert unabhängig vom Alter des Patienten.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hinsichtlich des Wirkmechanismus von Ivacaftor demnach nicht anzunehmen. <u>Vergleichbarkeit des natürlichen Verlaufs der CF bei Patienten mit der gleichen Mutation</u> Die CF ist eine seltene, genetisch bedingte, chronisch progrediente Erkrankung, wobei je nach vorliegender krankheitsverursachender Mutation (bzw. Mutationsklasse) der Erkrankungsverlauf vorherbestimmt wird. Dabei sind die Symptome der Erkrankung abhängig vom Mutationstyp (67). Die (Klein-)Kinder der Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes G haben die gleiche krankheitsverursachende R117H-Mutation wie die Erwachsenenpopulation des Anwendungsgebietes D (68). Die Populationen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihres Alters. Innerhalb dieser Populationen mit mindestens einer R117H-Mutation auf einem Allel ist ein vergleichbarer Verlauf der Erkrankung zu erwarten, auch wenn grundsätzlich die Symptome der CF individuell sehr unterschiedlich sein und sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden können. Bei einem natürlichen Verlauf ohne therapeutische Maßnahmen schreitet die Erkrankung ungehindert voran und die Symptome werden mit zunehmendem Alter ausgeprägter (69, 70). Bei jungen Patienten (insbesondere Säuglingen und Kindern) wie im vorliegenden Anwendungsgebiet G ist die Erkrankung noch nicht so weit fortgeschritten wie bei den älteren Patienten des Anwendungsgebietes D (68). Organstörungen sind noch nicht so stark ausgeprägt, werden aber im weiteren Verlauf ebenso irreversibel. Insbesondere zeigen Patienten mit der R117H-Mutation, die lange als unauffällig im Sinne einer vermeintlich erhaltenen Lungenfunktion gesehen werden, die gleiche Geschwindigkeit des Lungenfunktionsverlustes wie die besonders schwer erkrankten	Die zystische Fibrose ist eine progredient verlaufende Erkrankung, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose kaum messbare Symptome aufweisen. Zu Patientenpopulation a) Entsprechend zeigte sich bei der älteren Patientenpopulation b (6 - < 18-jährige Patienten mit gleicher Mutation im <i>CFTR</i>-Gen) in der Studie VX11-770-110 nur eine geringe Symptomlast. Daher ist nicht davon auszugehen, dass sich die Effekte einer Behandlung in dieser noch jüngeren Altersgruppe abbilden ließe. Zu Patientenpopulation b) Insbesondere bei Patienten mit einer <i>R117H</i>-Mutation kann sich die Krankheitsmanifestation deutlich verzögern, so dass Kinder, aber auch Jugendliche mit dieser Mutation oft einen milderen Krankheitsverlauf zeigen als mit anderen Mutationen. Bei der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher berücksichtigt, dass sich aufgrund der geringen Symptomlast eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte insbesondere bei Kindern, aber auch mit Jugendlichen mit einer <i>R117H</i>-Mutation schwer messen lassen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten mit einer F508del-Homozygotie (9). Obwohl die meisten Patienten mit einer R117H-Mutation zwar zunächst eine ausreichende Pankreasfunktion aufweisen, besitzen diese jedoch ein erhöhtes Risiko, eine Pankreasinsuffizienz sowie außerdem eine Infertilität im weiteren Verlauf zu entwickeln (7). In diesem Zusammenhang wird deutlich, wie wichtig ein frühzeitiger Behandlungsbeginn und somit die Sekundärprävention bei jungen CF-Patienten ist. Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen, kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression verlangsamen (71-73). Lebensverkürzende Komplikationen wie pulmonale Exazerbationen und irreversible Organschäden, insbesondere an Lunge und Pankreas, können verhindert oder zumindest möglichst lange hinausgezögert werden (69, 70, 74). In mehreren vergleichenden Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern) hat sich wiederholt bestätigt, dass Patienten mit früherem Behandlungsbeginn nach „Frühdiagnose“ durch ein Neugeborenen-Screening dauerhaft eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und sogar einen Überlebensvorteil haben (46-50). Zusammenfassend ist hinsichtlich des Erscheinungsbildes der CF zwar ein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, dieser ist aber durch den progressiven Verlauf der Erkrankung gegeben. Der Krankheitsverlauf an sich ist bei CF-Patienten mit der gleichen Mutation vergleichbar. <u>Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der älteren Population ab 18 Jahren auf die jüngere hier relevante Population der Patienten ab 6 Monaten bis <18 Jahren</u> Insgesamt zeigten sich im Hinblick auf Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit/Verträglichkeit bei den jüngeren CF-Patienten mit R117H-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Es wird auf die Kommentierung zur Zusammenfassung auf S. 361/62 verwiesen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mutationen in den drei relevanten Studien (VX11-770-110, VX12-770-112 und VX15-770-122) hinreichend ähnliche Ergebnisse wie bei den erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutationen (VX11-770-110). Basierend auf ihren Leitlinien hat die EMA für die Zulassung von Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet daher die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit älterer Kohorten auf die jüngeren Patienten übertragen und in ihrer Beurteilung berücksichtigt (75). <i>Chloridkonzentration im Schweiß</i> Bei den Kindern in Studie VX11-770-110 ist insbesondere die statistisch signifikante Senkung der Schweißchlorid-Konzentration durch die Ivacaftor-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung hervorzuheben (adjustierte Mittelwertdifferenz von 27,88 mmol/l über 24 Wochen), die nach zweiwöchiger Behandlung bereits deutlich sichtbar ist (76). Auch über die gesamte Beobachtungsdauer von 2 Jahren der zugehörigen Rollover-Studie VX12-770-112 konnte eine entsprechende Verbesserung beobachtet werden. Dies verdeutlicht, dass der positive Effekt von Ivacaftor auf die Schweißchlorid-Konzentration auch über eine längere Behandlungsdauer stabil bleibt. Bei den erwachsenen Patienten der Studie VX11-770-110 wurde unter Ivacaftor ebenfalls eine entsprechend deutliche statistisch signifikante Senkung der Schweißchlorid-Konzentration nachgewiesen, die einer bisher nicht erreichten Verbesserung des therapierelevanten Nutzens entspricht. Die rapide und nachhaltige Senkung dieses wichtigen Parameters über die verschiedenen Altersstufen hinweg verdeutlicht die vergleichbare Wirkung von Ivacaftor in den unterschiedlichen Populationen der Anwendungsgebiete G und D bei Patienten mit einer R117H-Mutation. Die Chloridkonzentration im Schweiß ist als Biomarker der CFTR-Funktion anerkannt und korreliert mit dem klinischen Phänotyp (77). Im Zulassungsverfahren für das vorliegende Anwendungsgebiet G hat die EMA daher vor allem aufgrund der	Patientenpopulation b) Die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch die Erkrankung pathophysiologisch bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet. Der Endpunkt Schweißchloridkonzentration wurde in der Studie 110 als absolute Veränderung zu Woche 24 erhoben. Es liegt für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC vor.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verbesserung dieses Parameters den klinischen Nutzen von Ivacaftor in der Altersgruppe der (Klein-)Kinder anerkannt (75). <i>Lungenfunktion</i> Zwar wurden in Hinblick auf die Lungenfunktion (FEV_{1%}) bei den Kindern und Erwachsenen in Studie VX11-770-110 gegenläufige Effekte beobachtet. So zeigte sich bei den Kindern ein vermeintlicher Nachteil für Ivacaftor. Der scheinbare Unterschied zwischen den Studienarmen resultiert allerdings aus einem moderaten Rückgang des mittleren FEV_{1%} im Ivacaftor-Arm bei gleichzeitiger Verbesserung des mittleren FEV_{1%} im Placebo-Arm, wobei zu berücksichtigen ist, dass insbesondere im Ivacaftor-Arm mit einem mittleren Ausgangswert von 96,50 % gegenüber 93,39 % im Placebo-Arm ein geringes Potenzial für eine Verbesserung bestand. Es ist daher davon auszugehen, dass der beobachtete Effekt durch zufällige Schwankungen bzw. durch eine Regression zur Mitte bedingt ist. Die Rollover-Studie VX12-770-112 sowie die Beobachtungsstudie VX15-770-122 zeigen dagegen für (Klein-)Kinder unter Ivacaftor eine anhaltende Verbesserung bzw. Stabilisierung der Lungenfunktion im hochnormalen Bereich über den Beobachtungszeitraum von 2 bzw. 3 Jahren. Lungenfunktionseinbußen bei Kindern können mittels herkömmlicher Spirometrie oftmals noch nicht festgestellt werden, da zum einen eine zuverlässige Messung oft schwierig ist und zum anderen das FEV₁ erst bei größeren Lungenstruktureinbußen und zunehmender Obstruktion bei Patienten mit CF aussagekräftig ist (78, 79). Trotzdem sind bei Kindern mit CF bereits Veränderungen der Lunge in bildgebenden Verfahren (z. B. MRT oder CT) erkennbar (80, 81) und die Ventilationshomogenität ist bereits beeinträchtigt (82). Mit zunehmender Ventilationsinhomogenität steigt das Risiko für Entzündungsgeschehen und somit für pulmonale Exazerbationen, die wiederum ein wesentlicher Treiber für weitere Lungenfunktionseinbußen sind. Daher ist die anhaltende Stabilisierung der Lungenfunktion über	Patientenpopulation b) 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. Sowohl für die absolute als auch für die relative Veränderung des FEV₁-Werts über 24 Wochen liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Placebo + BSC gegenüber Ivacaftor + BSC vor. Da sich in der Altersstufe der vorliegenden Patientenpopulation die Lungenschäden i.d.R. noch nicht soweit manifestiert haben, dass sie sensitiv genug über den FEV₁ abgebildet werden können, ist die Aussagekraft des Ergebnisses jedoch unklar. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁ %. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2 bzw. 3 Jahre in der Rollover-Studie VX12-770-112 bzw. der Beobachtungsstudie VX15-770-122 von hoher Relevanz für die junge Patientenpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes. <i>Weitere Morbiditätsendpunkte</i> Bezüglich pulmonaler Exazerbationen wurde bei den Kindern und Erwachsenen ein weitgehend konsistentes Bild festgestellt. In Hinblick auf die z-Scores der Wachstumsparameter (BMI, Körpergewichts, Körpergröße) wurden bei den (Klein-)Kindern keine nennenswerten Veränderungen festgestellt und auch bei den Erwachsenen ergaben hinsichtlich des BMI keine relevanten Veränderungen. Während sich bei den Erwachsenen in Studie VX11-770-110 ein statistisch signifikanter Vorteil bei der Domäne „Atmungssystem“ des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) zeigte, konnte bei den Kindern in dieser Studie kein entsprechender Effekt nachgewiesen werden. In der einarmigen Rollover-Studie VX12-770-112 zeigte sich dagegen in der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R eine dauerhafte Verbesserung hinsichtlich der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Dies wurde durch eine Responderanalyse bestätigt, die auf eine spürbare Verbesserung für die Patienten hindeutet (basierend auf einer validierten Minimal Clinically Important Difference (MCID) (83)).	<i>Patientenpopulation b) in Bezug auf Studie VX11-770-110:</i> Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen, dem BMI-z-Score sowie in den Domänen der Symptomatik erfasst mittels CFQ-R in der Patientenversion ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität in den entsprechenden Domänen des CFQ-R und in der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, so dass weder ein Vor- noch ein Nachteil von Ivacaftor gegenüber BSC abgeleitet werden. <i>Erwachsene mit zystischer Fibrose und einer R117H-Mutation</i> Bei erwachsenen Patienten mit zystischer Fibrose und einer <i>R117H</i>-Mutation wurde bereits mit Beschluss vom 20. Februar 2020 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen abgeleitet. In der Studie 110 zeigte sich sowohl in der Symptomatik des Atmungssystems als auch in den Lebensqualitäts-Endpunkten Gefühlslage und Vitalität des CFQ-R ein Vorteil für Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. <i>Zu Patientenpopulation a)</i>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Sicherheit/Verträglichkeit</i> In Bezug auf die Häufigkeiten und das Muster der häufigsten Nebenwirkungen der in Studie VX11-770-110 ergaben sich bei den Kindern keine auffälligen Abweichungen zu den Erwachsenen (Anwendungsgebiet D), sodass für die Altersgruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet von einer guten Verträglichkeit ausgegangen werden kann. Sicherheitsergebnisse zu Ivacaftor liegen zudem sowohl aus weiteren klinischen Studien als auch aus dem Versorgungsalltag bei Patienten ab einem Alter von 4 Monaten vor. Diesbezüglich ist zu beachten, dass das Sicherheitsprofil von Ivacaftor grundsätzlich unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation besteht und somit auch für andere CF-Patienten in derselben Altersklasse zutrifft. <i>Zusammenfassung</i> Zusammenfassend wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität (hinsichtlich der Lungenfunktion [FEV_{1%}], der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R, der pulmonalen Exazerbationen sowie der Chloridkonzentration im Schweiß) und Sicherheit/Verträglichkeit für (Klein-)Kinder mit einer R117H-Mutation hinreichend ähnliche Ergebnisse wie für Erwachsene mit der gleichen Mutation beobachtet. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass der Altersunterschied hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit von Ivacaftor keine Rolle spielt. Zwar sind aufgrund des progredienten Charakters der Erkrankung viele Symptome bei den Kindern noch nicht so stark ausgeprägt wie bei den Erwachsenen. Jedoch unterstreicht dies nur die Notwendigkeit eines frühzeitigen Therapiebeginns. Insbesondere kann bei einer langfristigen Behandlung der CF-Patienten mit R117H-Mutation des vorliegenden Anwendungsgebietes, d. h. bei frühzeitigem Behandlungsbeginn ab einem Alter von 6 Monaten, eine	Bezüglich des Sicherheitsprofils ist entsprechend den Ausführungen der EMA im <i>Assessment report</i>⁵ zu Ivacaftor nicht davon auszugehen, dass es Unterschiede zwischen den verschiedenen Mutationen gibt. Es werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung auch die Ergebnisse früherer Nutzenbewertungen berücksichtigt, die für Kinder unter 6 Jahren mit CF und bestimmten Gating Mutationen beschlossen wurden⁷. Insgesamt konnte im Rahmen der Nutzenbewertungen bezüglich der Sicherheit kein Nachteil von Ivacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt werden. <i>Patientenpopulation a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen und</i> Insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Erwachsenen (Beschluss vom 20. Februar 2020) auf Kinder im Alter von 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose und einer R117H-Mutation in dieser Altersgruppe unter der Berücksichtigung der Daten zur Sicherheit von Kindern mit Gating Mutationen angenommen wird.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes und eine verlängerte Lebensdauer der Patienten erwartet werden. Die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Populationen sind im vorliegenden Anwendungsgebiet erfüllt. Bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren zu Indikationserweiterungen von Ivacaftor und einem anderen CFTR-Modulator auf eine jüngere Patientenpopulation hatte der G-BA vor Kurzem anerkannt, dass in unterschiedlichen Altersgruppen eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung sowie eine vergleichbare Pathophysiologie bestehen. Darüber hinaus stellte der G-BA auf Basis der Studiendaten für die verschiedenen Altersstufen fest, dass ein vergleichbares pharmakokinetisches Profil sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit des CFTR-Modulators vorliegen. Vor dem beschriebenen Hintergrund ergibt sich auch für die Nutzenbewertung der im vorliegenden Anwendungsgebiet der (Klein-)Kinder mit einer R117H-Mutation die Möglichkeit und Notwendigkeit eines Evidenztransfers, um eine adäquate Bewertung des Zusatznutzens vorzunehmen. Fazit Ivacaftor, der erste in dieser sehr jungen Patientenpopulation zugelassene CFTR-Modulator, deckt den therapeutischen Bedarf in der Behandlung der CF und ermöglicht es, frühzeitig mit einer kausalen CF-Therapie beginnen zu können. Ivacaftor trägt maßgeblich zur Reduktion der klinischen Manifestationen von CF bei und führt so zu einem verbesserten Gesundheitszustand und einer erhöhten Lebenserwartung. Somit ist vor dem Hintergrund einer schweren, lebensverkürzenden Erkrankung mit einer progredienten Akkumulation der Symptomlast im weiteren Verlauf für Ivacaftor unter Berücksichtigung der Evidenz der älteren Population ab	Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen. <i>Patientenpopulation b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.</i> In Anbetracht der Tatsache, dass die eingeschlossenen Patienten aufgrund ihres jungen Alters und des oft milden Krankheitsverlaufs bei der R117H-Mutation in dieser Altersgruppe noch relativ wenige Symptome aufweisen und eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung vorliegt, sowie angesichts der übereinstimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapien in beiden Populationen, werden die Ergebnisse bei Erwachsenen mit R117H-Mutation (Beschluss vom 20. Februar 2020) in der Gesamtabwägung berücksichtigt. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
18 Jahren für die jüngere hier relevante Population der Patienten ab 6 Monaten bis <18 Jahren, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen tragen, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festzustellen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 19 ff.	Anmerkung: Aus Sicht des IQWiG stellt die in der Studie VX11-770-110 eingesetzte Begleitbehandlung keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC dar, da gravierende Einschränkungen für die Begleittherapie mit inhalativer, hypertoner Kochsalzlösung bestanden. Der G-BA legte für das vorliegende Anwendungsgebiet BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie fest. Diese richtet sich nach dem Schweregrad der CF sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität dar, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann. Zu diesen unterstützenden Maßnahmen gehört auch die Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung. Die Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung war zum Start der relevanten Studie VX11-770-110 für das vorliegende Anwendungsgebiet im Jahr 2012 noch kein Therapiestandard in Europa. Die European Cystic Fibrosis Society (ECFS) nahm diese Therapie erstmals mit der Überarbeitung der Leitlinie im Jahr 2014 auf (54). Zum Zeitpunkt des Studienbeginns war unklar, ob die Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung die Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor beeinflussen würde. Daher wurden nur	Aus den vorgelegten Daten im Dossier geht hervor, dass in der Gesamtpopulation der Studie die Patienten eine Begleitmedikation für die symptomatische Therapie der zystischen Fibrose erhielten, unter anderem Dornase alfa, Antibiotika, Bronchodilatoren, Kortikosteroide, Schmerzmittel, Vitaminpräparaten und physiotherapeutische Maßnahmen. Eine Einschränkung der Begleittherapie bestand indessen für inhalative, hypertone Kochsalzlösung. Diese war gemäß Studienprotokoll innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Einnahme der Studienmedikation nicht erlaubt bzw. musste vor Studienbeginn abgesetzt werden. Erst eine Protokolländerung kurz vor Studienende ermöglichte die Anwendung nachträglich. Für die bereits vor Protokolländerung eingeschlossenen Patienten dürfte es demnach nicht möglich gewesen sein, mit hypertoner Kochsalzlösung zu inhalieren. Wie viele Patienten der relevanten Teilpopulation nach dieser Protokolländerung eingeschlossen wurden, bleibt unklar. Die in der Studie 110 eingesetzte Begleitmedikation stellt somit keine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care dar. Darüber hinaus fehlen Angaben zur Begleittherapie der relevanten Teilpopulation, und ob und bei wie vielen Patienten die Begleitbehandlung angepasst wurde. Für die Bewertung des Zusatznutzens sind dadurch insgesamt Unsicherheiten zu berücksichtigen.

Stellungnehmer: Vertex

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)
	Patienten aufgenommen, die zuvor keine hypertone Kochsalzlösung erhalten oder die Therapie zuvor abgebrochen und eine 4-wöchige Washout-Periode eingehalten hatten. Mit dem Amendement 4 des Studienprotokolls vom 11. Juni 2013 wurde der Einschluss von Patienten, die mit hypertoner Kochsalzlösung behandelt wurden, ermöglicht (76). Dies wurde auch in den mündlichen Anhörungen zu Ivacaftor vom 25. April 2016 (Vorgangsnummer 2015-2-15-D-200), bzw. vom 07. Januar 2020 (Vorgangsnummern 2019-09-01-D-431, 2019-09-01-D-476, 2019-09-01-D-477 bis -D-481) nochmals ausgeführt (84, 85). Herr Dr. Patchev äußerte sich in der mündlichen Anhörung vom 07. Januar 2020 dazu wie folgt: <i>„In der Tat ist es in den ersten drei Zulassungsstudien, die ungefähr im Jahr 2008 begonnen haben, so, dass die hypertone Kochsalzlösung als Begleitmedikation verboten war. Das lag hauptsächlich daran, dass zu diesem Zeitpunkt diese Therapie weder auf der einen noch auf der anderen Seite des Atlantiks in Leitlinien als Standardtherapie definiert war und es vor allem von der FDA die Befürchtung gab, dass, wenn man zwei Unbekannte, Ivacaftor und hypertone Kochsalzlösung, in einer Studie zusammenwirft, die Effekte nicht gut wird herausdifferenzieren können, weil nicht jeder Patient mit hypertoner Kochsalzlösung als Teil der BSC behandelt werden muss. In dem Augenblick, wo diese Therapie in Leitlinien aufgenommen wurde – das war im Jahre 2013 –, wurde im Laufe einer laufenden Studie per Amendment erlaubt, diese Therapie zu</i>	

Stellungnehmer: Vertex

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)
	<i>machen. Seitdem ist das keine verbotene Therapie mehr in den Studien.“ Frau Dr Stahl bestätigte diese Aussage: „Die erste größere Studie zur Inhalation mit hypertone Kochsalz bei CF-Patienten ist tatsächlich erst 2006 publiziert worden. Dann dauert es ein, zwei, drei, vier Jahre, bis das Ganze Eingang in Leitlinien findet. Das heißt, es ist tatsächlich 2008, wie von Herrn Patchev genannt, zum Start der ersten Studien, nicht so gewesen, dass das in Leitlinien Eingang gefunden hat. Es ist immer noch so, dass es nicht in allen Ländern dieser Erde Teil der Standardtherapie ist, aber in den meisten entwickelten schon.“</i> Die aktuellen Daten des deutschen Mukoviszidose-Registers zeigen zudem, dass nicht alle CF-Patienten eine Behandlung mit $\geq 5,8\%$iger hypertoner Kochsalzlösung benötigen. Unter den (Klein-)Kindern und Jugendlichen <18 Jahren liegt der Anteil bei 59,3%, unter den Erwachsenen bei 68,2% (86). Daten aus dem Versorgungsalltag der Registerstudie in den USA und in Großbritannien bestätigen zudem die positiven Effekte und das gute Sicherheitsprofil von Ivacaftor unabhängig vom Einsatz inhalativer hypertoner Kochsalzlösung (40). Vorgeschlagene Änderung: Nach Auffassung von Vertex stellt die in Studie VX11-770-110 eingesetzte Begleitbehandlung eine vollständige und	

Stellungnehmer: Vertex

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)
	adäquate Umsetzung der zweckmäßige Vergleichstherapie BSC dar.	
Seite 23 ff.	Anmerkung: Aus Sicht des IQWiG ergibt sich für einige Endpunkte die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Die Veränderung des FEV_{1%}, die Körpergewicht z-Scores und der Chloridkonzentration im Schweiß stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet wichtige Endpunkte dar, die für Patienten eine hohe Relevanz aufweisen. Im Folgenden wird die Patientenrelevanz der in der Zulassungsstudie VX15-770-110 erhobenen und speziell für die Patientenpopulation der Patienten ab 6 Monaten bis <18 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Endpunkte dargelegt. <u>FEV_{1%}:</u> Auf die Bewertung des Endpunkts FEV_{1%} als nicht patientenrelevant soll in dieser Stellungnahme noch einmal eingegangen werden. Die Veränderung der Lungenfunktion,	Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁ %. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Vertex

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)
	gemessen anhand des FEV_{1%}, ist weithin als zentraler Parameter für klinischen Nutzen bei CF anerkannt und aus Sicht von Vertex ein für die Patienten relevanter Parameter. Seit 2012 hat der G-BA dies in verschiedenen bisher durchgeführten Nutzenbewertungen kontrovers gesehen und noch im Februar 2020 für die identische Patientenpopulation eingeschätzt, dass „unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV_{1%}“ bestehen (10). Seit diesen Einschätzungen sind keine neueren Erkenntnisse bekannt, die zu dieser Herabstufung der Patientenrelevanz-Einschätzung geführt haben könnten. Es gibt keine über die in Abschnitt 4.5.4, Modul 4, AWG G aufgeführten zahlreichen Publikationen zur Patientenrelevanz dieses Lungenfunktionsparameters hinausgehende neue Publikationen. Kurz seien im Folgenden noch einmal einige Kernargumente für die Begründung der Patientenrelevanz des FEV_{1%} zusammengefasst (ergänzend zu den Ausführungen im Abschnitt 4.5.4 des Moduls 4G). Lunge und Atmung: Die Lunge ist notwendiger Bestandteil unseres Atmens und die Atmung ist grundlegend für menschliches Leben. Mit schlechterer Lungenfunktion können Menschen lediglich eingeschränkter leben, ohne Lungenfunktion können Menschen nicht leben.	

Stellungnehmer: Vertex

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)
	Aufgrund dessen ist die Patientenrelevanz der Lungenfunktion zunächst prinzipiell direkt gegeben, derart, dass die Lungenfunktion kausal die Morbidität und Mortalität beeinflusst. Messung: Spirometrie ist die relevante Methode, um die Lungenfunktion zu beurteilen (87). Sowohl in der klinischen Praxis als auch in klinischen Studien ist FEV_{1%} ein validierter und der gebräuchlichste Parameter und Endpunkt zur Abbildung der Lungenfunktion von Patienten mit CF (88, 89). FEV_{1%} beschreibt den klinischen Zustand von Patienten mit CF. Änderung der Lungenfunktion über das Patientenalter: Alle zwölf verfügbaren peer-reviewed Longitudinal-Studien zu jungen Kindern mit CF weisen intraindividuelle Abfälle ihrer Lungenfunktion nach. Ein belegter Nutzen früherer gegenüber späterer Diagnose der CF ist die verbesserte Lungenfunktion (70). Dies betont der G-BA auch in der Kinder-Richtlinie, in der es heißt, dass das Screening von Neugeborenen auf Mukoviszidose eine deutlich frühere Diagnosestellung und folglich eine früher einsetzende Therapie ermöglicht, da bereits in den ersten Lebenswochen in Folge eines genetischen Proteindefektes zähflüssige Sekrete, insbesondere in der Lunge, der Leber und der Bauchspeicheldrüse zu schweren Funktionsstörungen der Organe führen können (90).	

Stellungnehmer: Vertex

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)
	Bei Patienten mit CF verschlechtert sich die Lungenfunktion unaufhaltsam, was mit einem mit dem Lebensalter der Patienten zunehmendem FEV_{1%}-Abfall einhergeht. 2013 hatten in den USA bereits ca. 30% der 18-jährigen Patienten mit CF einen FEV_{1%} von unter 70%, und 7% hatten einen FEV_{1%} von nur noch unter 40% (91). Mit symptomatischen Behandlungsmethoden allein, d. h. ohne CFTR-Modulatoren wie Kalydeco®, Orkambi®, Symkevi® und Kaftrio®, beträgt der FEV_{1%}-Abfall bei CF-Patienten typischerweise jedes Jahr 1-3% (92). Im vorliegenden Anwendungsgebiet der Patienten mit R117H-Mutation wird zwar im Vergleich zu anderen Mutationen eine verlangsamte Progression der CF beobachtet, jedoch ist generell mit zunehmendem Alter der Patienten mit R117H-Mutation eine stetige, bereits im Schulkindalter einsetzende Abnahme der Lungenfunktion zu verzeichnen. Im Erwachsenenalter beschleunigt sich die Abnahme (gemessen mittels FEV₁) (93, 94) bis hin zu ähnlich dramatischen Einschränkungen der Lungenfunktion wie bei Patienten, die für die schwerwiegende F508del-Mutation homozygot sind. Ebenso wird eine stetige Zunahme typischer CF-Symptome mit dem Alter beobachtet. Die Verlangsamung des FEV_{1%}-Abfalls stellt somit ein wichtiges, für Patienten relevantes Therapieziel von CFTR-Modulatoren dar (95).	

	Assoziierung der Lungenfunktion mit dem Überleben: Eine Verschlechterung des FEV_{1%} um 10% geht mit einer zweifach erhöhten 2-Jahres-Sterblichkeit einher. Bei einem FEV_{1%} unter 30% wurden in der Vergangenheit 2-Jahres-Mortalitätsraten von über 50% beobachtet (96), gemäß einer anderen Arbeit beträgt das mediane Überleben bei solchen Patienten 5 Jahre (97). Der Wert von 30% ist darüber hinaus ein wichtiges Kriterium der Listung zur Lungentransplantation (98). Eine Lungentransplantation stellt die letzte Behandlungsoption im Endstadium einer Lungenerkrankung, wie z. B. CF dar (99). Auch die Daten des deutschen Mukoviszidose-Registers zeigen, dass die Sterblichkeit mit dem FEV_{1%} korreliert. „Von den 131 Patienten, die 1995 eine FEV₁ unter 80% hatten, verstarben bis Ende 2012 49 Patienten (37,4%). Von den 54 Patienten, die 1995 eine FEV₁ von 80% und besser hatten, verstarben bis Ende 2012 sechs Patienten (11,1%, $p < 0,01$) (siehe Abb. 8.6)“ (100). In später erschienenen Registerberichten waren Daten diesbezüglich nicht enthalten. Mindestens 80% der CF-bedingten Sterbefälle resultieren direkt oder indirekt aus dem Verlust der Lungenfunktion (4). Gesamteinschätzung: Nach Einschätzung von Vertex ist FEV_{1%} ein breit akzeptierter und weit verbreiteter, sehr gut standardisierter Parameter der Lungenfunktion. Da die Lungenfunktion ein patientenrelevantes Kriterium für den Schweregrad und den Verlauf der CF darstellt, inklusive der Listung zur Lungentransplantation, ist FEV_{1%} ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt und ein unmittelbar prädiktiver Marker für die Mortalität, d.h. insofern ein Surrogatendpunkt für die Mortalität mit den zuvor dargestellten Eigenschaften und Belegen.	
--	--	--

Stellungnehmer: Vertex

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)
	Den FEV_{1%}-Abfall aufzuhalten oder den FEV_{1%}-Wert zu verbessern, ist nach Ansicht von Vertex für die Morbidität der Patienten mit CF im Alltag sowie zur Senkung des Mortalitätsrisikos äußerst relevant. <u>Körpergewicht, Körpergröße und BMI z-Score:</u> BMI, Körpergewicht und Körpergröße dienen bei CF Patienten als Maß für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung und stellen in den vorliegenden Studien demnach Morbiditätsparameter dar. Ein unzureichendes Gewicht wird als typische Manifestation der CF angesehen und geht mit z. B. Malabsorption und erhöhten kalorischen Anforderungen aufgrund der chronischen Lungenerkrankung einher. Entsprechend handelt es sich bei der Messung des Gewichts um einen klinisch akzeptierten Parameter mit hoher Relevanz für Patienten mit CF und zur Beurteilung der Wirksamkeit von Therapien gegen die mit der CF-assoziierten Symptomatik (101, 102). Die z-Scores sind geschlechts- und altersadjustierte Größen und wurden in den vorliegenden Studien gemäß der Wachstumsdiagramme des Center for Disease Control and Prevention (CDC) bestimmt.	Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

Stellungnehmer: Vertex

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)
	https://www.cdc.gov/growthcharts/percentile_data_files.htm Der z-Score eines Patienten stellt ein standardisiertes Maß der Abweichung seines konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation dar. Ein z-Score von -2 gilt allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention (103). Da es sich bei den z-Scores um Größen handelt, die an die normalen Wachstumsverhältnisse der Referenzpopulation angepasst sind, weisen Verbesserungen unter Ivacaftor einen für (Klein-)Kinder physiologischen Ernährungszustand aus, der zu einer verbesserten Langzeitprognose bei CF führen kann. Denn Malnutrition (Mangelernährung) ist ein Prädiktor für eine schlechte Lungenfunktion. Eine signifikante Verbesserung des Ernährungsstatus bei Kindern ab 3 Jahren führt beispielsweise zu einer verbesserten Lungenfunktion im Alter von 6 Jahren (12, 104). Folglich weisen sowohl ein unter Ivacaftor-Therapie normalisierter Körpergewicht-z-Score, als auch eine Zunahme des z-Scores insbesondere bei Kindern darauf hin, dass Gedeihstörungen vermieden werden und somit die Langzeitprognose der Patienten verbessert wird. Auch der G-BA berücksichtigt in den Nutzenbewertungen von Tezacaftor/Ivacaftor bzw. Ivacaftor den Body Mass Index (BMI) als	

Stellungnehmer: Vertex

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)
	Morbiditätsendpunkt zur Beschreibung des Ernährungszustandes (32, 105). Er führt dazu folgendes aus: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-Nutzen V ist der Nutzen eines Arzneimittels „<i>der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität</i>“ (105). Eine Normalisierung des Körpergewichts kann, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit charakteristischem, krankheitsbedingtem Untergewicht, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Ebenso kann die Verhinderung von krankheitsbedingtem Untergewicht bei normalgewichtigen Patientinnen und Patienten als patientenrelevant eingeschätzt werden. Für die Nutzenbewertung wurde vom G-BA neben der Veränderung des BMI ebenfalls der BMI-z-Score herangezogen (32, 105). Auch in den Tragenden Gründen wird der Endpunkt BMI vom G-BA als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Entwicklungsstörungen in pädiatrischen Patienten mit CF erachtet (32). Hier wird folgendes ausgeführt: „<i>Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu</i>	

Stellungnehmer: Vertex

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)
	<i>den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.“</i> Daher sind nach Auffassung von Vertex die z-Scores des Körpergewichts, der Körpergröße und des BMI in der Altersgruppe der Patienten von 6 Monaten bis <18 Jahren als valide Messgrößen für die Abbildung einer Entwicklungsstörung bzw. einer Malnutrition als direkt patientenrelevant anzusehen. <u>Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß:</u> Die Messung der Schweißchlorid-Konzentration mittels quantitativer Pilocarpin-Ionotophorese dient der direkten Erfassung der CFTR-Aktivität <i>in vivo</i> und stellt das häufigste Werkzeug hierfür dar. Bei gesunden Menschen ist der Schweiß aufgrund der Absorption des Chlorids durch CFTR und des Natriums durch epitheliale Natriumkanäle bezüglich Chlorid und Natrium vor Erreichen der Hautoberfläche hypoton, d. h., der Schweiß hat eine geringe Chloridkonzentration. Aufgrund der verminderten CFTR-Aktivität bei Patienten mit CF werden Chloridionen unzureichend resorbiert, was zu einer erhöhten	Die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch die Erkrankung pathophysiologisch bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.

Stellungnehmer: Vertex

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Konzentration von Chlorid im Schweiß führt (2). Eine Chloridkonzentration im Schweiß von 60 mmol/l wird dabei als positiver Befund für CF angesehen, während Konzentrationen von <30 mmol/l als physiologisch betrachtet werden (106). Für eine genetische Erkrankung, die einen Defekt an Chloridionenkanälen bewirkt, wird auch in Fachkreisen der Schweißtest als wichtiger Endpunkt zur Erfassung der CFTR-Funktion angesehen (51). Vertex verwendet den Parameter um das Ausmaß des Effekts von Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit der CFTR-Proteine zu beurteilen. Die Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß gibt direkt Aufschluss über die CFTR-Funktion und erfasst somit das Ausmaß des Therapieeffekts. Dadurch werden die nächsten Behandlungsentscheidungen eines CF-Patienten direkt beeinflusst, was wiederum Auswirkungen auf die Prognose hat. Nach Auffassung von Vertex sollte daher die „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß“ als patientenrelevanter Parameter hinsichtlich Morbidität eingestuft werden. Außerdem wurde aufgrund der Evidenzgenerierung über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg auch im Rahmen der pädiatrischen Zulassung von Ivacaftor für Patienten mit einer R117H-Mutation der Biomarker Schweißchlorid von der EMA für die Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen. Die EMA sieht in der deutlichen, signifikanten Absenkung der	

Stellungnehmer: Vertex

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)
	Schweißchlorid-Konzentration einen Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von Ivacaftor (75). Vorgeschlagene Änderung: Speziell in einem frühen Stadium der CF, wie bei der Altersgruppe der Patienten ab 6 Monaten bis <18 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet, sind die Endpunkte Veränderung des FEV_{1%}, Körpergewicht z-Scores sowie Veränderung des Schweißchlorids wichtige Wegweiser für die unaufhaltsame Progression der Erkrankung und somit als direkt patientenrelevant einzustufen.	
Seite 11 ff.	Anmerkung: In der Nutzenbewertung des IQWiG wird in Zusammenhang mit der Übertragbarkeit des Zusatznutzens angemerkt, dass für die Population der Patienten ab 6 Monaten bis <6 Jahren keine Daten aus Studien mit der zVT BSC vorliegen. Daher lassen sich Behandlungseffekte von Ivacaftor gegenüber BSC nicht abschätzen. Dieses Argument ist in Hinblick auf das IQWiG-Methodenpapier bemerkenswert, da nicht klar wird, wie bei dem tatsächlichen Fehlen (randomisierter oder nicht-randomisierter) direkt	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Vertex

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)
	vergleichender Evidenz des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zVT die Evidenzbewertung nach der Methodik des IQWiG durchgeführt worden wäre, selbst wenn zusätzlich mindestens eine nicht-vergleichende Studie unter der zVT verfügbar wäre. Auch wenn eine solche einarmige Studie (oder mehrere) vorgelegen hätte, hätte sich die Nutzenbewertung damit auf einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich nicht-vergleichender Studien stützen müssen, den das IQWiG in seinen allgemeinen Methoden generell als nicht für die Nutzenbewertung geeignet einstuft (107). Vor diesem Hintergrund wurde für die vorliegende Nutzenbewertung auch nicht nach Studien mit der zVT gesucht. Abgesehen von diesem methodischen Kontext waren zum Zeitpunkt der Dossiererstellung solche Studien nicht bekannt. Ergänzend sei in diesem Zusammenhang angemerkt, dass, wie bereits beschrieben, speziell für dieses Patientenkollektiv nur sehr eingeschränkte symptomatische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (15-22). Des Weiteren beträgt der Anteil der CF-Patienten, die eine R117H-Mutation tragen, nur ca. 0,5 % aller CF-Patienten, was vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung (weltweit wird die Gesamtzahl der Betroffenen mit ca. 80.000 angegeben) die Durchführung einer validen Studie ausreichender Größe zusätzlich erschwert.	

Stellungnehmer: Vertex

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)
	Auch in dem kürzlich abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren der Zulassungserweiterung von Ivacaftor auf eine sehr junge Patientenpopulation [Säuglinge ab 6 bis <12 Monate bzw. Kleinkinder 12 bis <24 Monate mit Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen] wurde auf die Suche nach der zVT BSC verzichtet (64, 108). Dennoch hat der G-BA unter anderem aufgrund der identischen zVT BSC in der jüngeren (Säuglinge ab 6 bis <12 Monate bzw. 12 bis <24 Monate) und der älteren Patientenpopulation (Patienten ab 6 Jahren), ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung als gegeben gesehen (Vorgangsnummern 2019-09-01-D-481, 2019-12-15-D-500) (53, 109). Da im vorliegenden Nutzendossier die gleichen Voraussetzungen gegeben sind, ist auch hier ein Evidenztransfer möglich und die Voraussetzung für die Anerkennung eines Zusatznutzens gegeben. Vorgeschlagene Änderung: Nach Auffassung von Vertex ist der Evidenztransfer von den älteren Patienten ab 18 Jahren auf die jüngere Patientenpopulation der Säuglinge und (Klein-)Kinder ab 6 Monaten bis <6 Jahren anzuerkennen.	

Stellungnehmer: Vertex

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 37 ff.	Anmerkung: Das IQWiG hält in seiner Dossier-Bewertung (zur Anzahl der Patienten und den Kosten für die Gesetzliche Krankenversicherung [GKV]) die Angabe von Vertex zur Zahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation für unterschätzt. Diese Aussage steht nicht mit den verfügbaren Angaben aus dem deutschen und dem europäischen Mukoviszidose-Patientenregister in Übereinstimmung. Bei der Herleitung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation ist Vertex für die vorliegende Indikationserweiterung von den zum Dossier-Einreichungsdatum aktuell publizierten Angaben des deutschen Mukoviszidose-Registers (110) ausgegangen. Darin sind 6.340 Patienten berichtet, die im Berichtsjahr 2018 wenigstens einmalig dokumentiert wurden und für die auch eine Einwilligungserklärung vorliegt. Die Zahl von 6.340 Patienten für das Berichtsjahr 2018 wird auch nochmals in einer aktuellen Publikation des Mukoviszidose-Registers aus diesem Jahr bestätigt (111). Das IQWiG legt jedoch der Dossier-Bewertung (112) unter Verweis auf die Homepage des Mukoviszidose e.V. eine Zahl von 8.000 Patienten zugrunde. Diese Angabe von 8.000 Patienten	Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (04. Juni 2020) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet: Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8.000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen¹. Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6.340 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat (8.042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl

¹ <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

Stellungnehmer: Vertex

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)
	erfolgt in der angegebenen Quelle lediglich in einem einführenden Fließtext auf der Homepage des Mukoviszidose e.V.(113), es wird dort keine Quelle dafür angegeben und diese Angabe erschien in den Registerberichten des Mukoviszidose e.V. zuletzt für das Berichtsjahr 2012 (100), seither nicht mehr. Seit 2012 ist jedoch beim deutschen Mukoviszidose-Register eine generelle Überarbeitung der Registersoftware und des Datenschutzkonzeptes vorgenommen worden und die Datenbestände wurden überprüft und aktualisiert (114). Da im letzten vor dieser Revision publizierten Registerbericht (Berichtsjahr 2012, erschienen 2013) von einer sehr hohen Zahl an Mehrfachmeldungen von Patienten (Doppel- bis Sechsfachmeldungen) berichtet wurde (114), war bereits deswegen von einer zu erwartenden Reduktion der tatsächlichen Patientenzahl für die überarbeitete Datenbank auszugehen. Dies auch deshalb, da andererseits die Zahl der Patienten, die mindestens einmal im jeweiligen Berichtsjahr in einem der CF-Einrichtungen vorstellig geworden waren, sehr plausibel über die Jahre 2012 bis 2018 mit einem zu erwartenden leichten Anstieg konsistent berichtet wurden. Folglich war es ebenfalls bereits vorab plausibel, dass dieser Wert der Patienten, die auch tatsächlich wenigstens einmal pro Jahr eine Konsultation in einem der CF-Einrichtungen hatten, der bereinigten tatsächlichen Zahl an CF-Patienten in Deutschland entspricht. Andernfalls hätte man bei der Betrachtung über mindestens 5 Jahre eine stärkere	ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).

Stellungnehmer: Vertex

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)																
	Fluktuation der Patientenzahlen beobachten müssen, da es als hochgradig unwahrscheinlich anzusehen ist, dass CF-Patienten aus dem Register sogar für mehrere Jahre nicht wenigstens zu einer Behandlung erscheinen. Diese Angaben sind nachfolgend in Tabelle 2 im Überblick für die Berichtsjahre 2012 bis 2018 (Veröffentlichungsdatum jeweils ein Jahr später, d. h. Intervall der Veröffentlichungen 2013 bis 2019) dargestellt: Tabelle 2: Patientenzahl des Mukoviszidose-Registers 2012 – 2018 (Patienten mit mindestens einmal jährlichem Kontakt zur CF-Einrichtung) <table><tr><th>Jahr (Datenstand)</th><th>Patienten mit Dokumentation</th></tr><tr><td>2012</td><td>5.111</td></tr><tr><td>2013</td><td>5.101</td></tr><tr><td>2014</td><td>5.187</td></tr><tr><td>2015</td><td>5.331</td></tr><tr><td>2016</td><td>5.720</td></tr><tr><td>2017</td><td>6.106</td></tr><tr><td>2018</td><td>6.340</td></tr></table>	Jahr (Datenstand)	Patienten mit Dokumentation	2012	5.111	2013	5.101	2014	5.187	2015	5.331	2016	5.720	2017	6.106	2018	6.340	
Jahr (Datenstand)	Patienten mit Dokumentation																	
2012	5.111																	
2013	5.101																	
2014	5.187																	
2015	5.331																	
2016	5.720																	
2017	6.106																	
2018	6.340																	

Stellungnehmer: Vertex

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)
	Quellen: (110, 114-118) Auch in den Angaben, die der Mukoviszidose e.V. an das <i>European Cystic Fibrosis Society Patient Registry</i> (ECSF-Register) noch 2019 weitergemeldet hat, erscheinen maximal 6.119 Patienten, die im deutschen Register gemeldet sind – die aber nicht notwendig wenigstens einmal im Berichtsjahr in einem Zentrum erschienen sind (von denen aber bekannt ist, dass sie nicht verstorben sind) (119). Die geringfügige Abweichung von 13 Patienten zwischen den im deutschen Registerbericht für das Jahr 2017, erschienen Ende November 2018, berichteten 6.106 Patienten (117) und den 6.119 Patienten, die im ECSF-Register beim Stand „Juni 2019“ bekannt sind, erklärt sich aus den unterschiedlichen Datenständen zum jeweiligen Meldezeitpunkt. Es ist auf dieser Basis also davon auszugehen, dass es aktuell keine relevante zu berücksichtigende Diskrepanz zwischen den in den deutschen Registerberichten angegebenen Anzahlen von Patienten, die mindestens einmal im Jahr im Zentrum gesehen wurden und den tatsächlich registrierten und lebenden Patienten gibt. Damit kann eine „Schätzung“ von 8.000 CF-Patienten für Deutschland als deutlich zu hoch und veraltet ausgeschlossen werden. Als Basis für die Ableitung der für die AWG G konkret vorgelegten Patientenzahlen für die GKV sollte die einzig wissenschaftlich	

Stellungnehmer: Vertex

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)
	belegte und mehrfach nachvollziehbar publizierte Patientenzahl (auf der Basis der Daten für 2017) von 6.340 Patienten dienen. Vorgeschlagene Änderung: Die heranzuziehende Gesamtzahl, der für die GKV in Frage kommenden CF-Patienten im Indikationsgebiet, sollte vom G-BA nochmals überprüft werden.	

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best Supportive Care
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
ECFS	European Cystic Fibrosis Society
FEV ₁	Forciertes Einsekundenvolumen (Forced Expiratory Volume in 1 Second)
FEV _{1%}	Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent (Percent Predicted Forced Expiratory Volume in 1 Second)
FGM	Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MCID	Minimale klinisch relevante Differenz (Minimal Clinically Important Difference)
MRT	Magnetresonanztomografie
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. Merk D, Schubert-Zsilavecz M. Repairing mutated proteins - development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Expert Opin Drug Discov.* 2013;8:691-708.
2. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology.* 2002;8:50-9.
3. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ.* 2007;335:1255-9.
4. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373:1891-904.
5. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2001;153:345-52.
6. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest.* 2006;130:1441-7.
7. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388(10059):2519-31.
8. Le Camus C, Wu R, Elbert A, Fink A, Bessonova L, Suthoff E, et al. Poster 1006 (Presented at ATS 2020 Virtual; August 5-10, 2020): Clinical Characteristics and Disease Burden in Patients With Cystic Fibrosis With Residual Function Mutations in the US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2020.
9. Wagener JS, Millar SJ, Mayer-Hamblett N, Sawicki GS, McKone EF, Goss CH, et al. Lung function decline is delayed but not decreased in patients with cystic fibrosis and the R117H gene mutation. *J Cyst Fibros.* 2018;17(4):503-10.
10. O'Sullivan AK, Millar S, Pasta D, Sawicki GS, Wagener J. Burden of illness in CF patients with an R117H CFTR gene mutation. 2015 Cystic Fibrosis Conference 2015.
11. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2003;361:1671-6.
12. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/LL_S1_mukoviszidose_ernaehrung_exokrine_pankreasinsuffizienz.pdf. [Zugriff am: 20.10.2020]
13. Cystic Fibrosis Trust. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. Third edition, April. 2017. Verfügbar unter: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/clinical-care/consensus-documents>. [Zugriff am: 19.09.2020]
14. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13 Suppl 1:S23-42.
15. Naehrig S, Chao CM, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(33-34):564-74.
16. Pharmaxis Pharmaceuticals Limited. Aridol Pulver zur Inhalation (Mannitol). Stand: Mai 2010.
17. Pharmaxis Chiesi. Fachinformation Bronchitol 40 mg. Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation. Stand: April 2019.
18. Roche Pharma AG. Fachinformation Pulmozyme®. Stand: April 2017.

19. Zambon GmbH. Fluimucil Kindersaft 2 %. Lösung zum Einnehmen. Stand: September 2019.
20. ratiopharm GmbH. Fachinformation Salbutamol-ratiopharm® Fertiginhalat. Stand: September 2015.
21. ratiopharm GmbH. Fachinformation Beclometason-ratiopharm® Dosieraerosol. Stand: Mai 2017.
22. ELPEN. Fachinformation Fluticasonpropionat Elpen. Stand: September 2019.
23. Konstan MW, VanDevanter DR, Rasouliyan L, Pasta DJ, Yegin A, Morgan WJ, et al. Trends in the use of routine therapies in cystic fibrosis: 1995-2005. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:1167-72.
24. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros.* 2008;8(2):91-6.
25. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) – Modul 4 C – Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. 2015.
26. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) – Modul 4 D – Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt. 2015.
27. Vertex Pharmaceuticals Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) – Modul 4 B – Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. 2014.
28. Vertex Pharmaceuticals. Ivacaftor (Kalydeco®) – Modul 4 A – Zystische Fibrose. 2012.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2187/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_TrG.pdf. [Zugriff am: 13.09.2020]
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet). 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3114/2015-02-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_2014-09-01-D-133_TrG.pdf. [Zugriff am: 22.09.2020]
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 – Ivacaftor. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3797/2016-06-02_AM-RL-XII_Ivacaftor_nAWG_2015-12-15-D-200_TrG.pdf. [Zugriff am: 13.10.2020]
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6360/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431_TrG.pdf. [Zugriff am: 13.10.2020]

33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6361/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478_TrG.pdf. [Zugriff am: 13.10.2020]
34. (G-BA) GB. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6365/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.10.2020]
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6368/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.10.2020]
36. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griesse M, Konstan MW, Wainwright C, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):902-10.
37. Mukoviszidose e.V. Langzeitdaten der Behandlung mit Ivacaftor. 2014. Verfügbar unter: <https://www.muko.info/einzelansicht/news/News/detail/langzeitdaten-der-behandlung-mit-ivacaftor/>. [Zugriff am: 01.09.2020]
38. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3(7):524-33.
39. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Protocol VX12-770-112. A Phase 3, Two-Arm, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-Term Ivacaftor Treatment in Subjects 6 Years of Age and Older with Cystic Fibrosis and a Non-G551D CFTR Mutation. Version 1.1. 2016.
40. Bessonova L, Volkova N, Higgins M, Bengtsson L, Tian S, Simard C, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. *Thorax*. 2018;0:1-10.
41. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Protocol VX08-770-105. An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of VX-770 in Subjects With Cystic Fibrosis. 2013.
42. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros*. 2019.
43. Kirwan L, Fletcher G, Harrington M, Jeleniewska P, Zhou S, Casserly B, et al. Longitudinal Trends in Real-World Outcomes after Initiation of Ivacaftor. A Cohort Study from the Cystic Fibrosis Registry of Ireland. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;16(2):209-16.
44. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2287/2015-06-18_2015-08-20_2016-05-19_2016-07-07_Kinder-RL_Neustrukturierung_Neufassung_konsolidiert_BAnz.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
45. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie "Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie". 2020.
 46. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S37-41.
 47. 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.
 48. Martin B, Schechter MS, Jaffe A, Cooper P, Bell SC, Ranganathan S. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. *Pediatrics*. 2012;129(2):e348-55.
 49. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A, Steering Committee of the UKCFD. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S42-6.
 50. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagorne M, David V, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol*. 2003;35(5):342-9.
 51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Lumacaftor/Ivacaftor. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-444/2019-06-24_Wortprotokoll_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432.pdf. [Zugriff am: 13.09.2020]
 52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Lumacaftor/Ivacaftor. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-344/2018_06_12_Wortprotokoll_Lumacaftor_Ivacaftor_nAWG_D-339.pdf. [Zugriff am: 13.09.2020]
 53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6626/2020-06-04_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-500_TrG.pdf. [Zugriff am: 13.10.2020]
 54. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153-78.
 55. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 150 mg Filmtabletten. Stand: August. 2020.
 56. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel. Stand: August 2020.
 57. European Medicines Agency (EMA). Summary of opinion (post authorisation) - Kalydeco: Ivacaftor 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-kalydeco-ii-86_en.pdf. [Zugriff am: 21.10.2020]

58. Vertex Pharmaceuticals Inc. Interim Analysis 2 Report. Study VX15-770-122. A Study in US Cystic Fibrosis Patients With the R117H-CFTR Mutation to Confirm the Long-term Safety and Effectiveness of Kalydeco, Including Patients <18 Years of Age, Combining Data Captured in the Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry From an Interventional Cohort and a Non-interventional Cohort. V.1.0 (13 December). 2019.
59. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 837: Ivacaftor (zystische Fibrose, ab 18 Jahren mit R117H-Mutation) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1.0 (28.11.2019). 2019. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/485/#nutzenbewertung>. [Zugriff am: 06.010.2020]
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Ivacaftor (erweiterte Anwendungsgebiete). 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1284/Nutzenbewertung-G-BA_Ivacaftor-nAWG.pdf. [Zugriff am: 14.010.2020]
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4174/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_BAnz.pdf. [Zugriff am: 13.10.2020]
62. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development. 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-reflection-paper-extrapolation-efficacy-safety-paediatric-medicine-development-first-version_en.pdf. [Zugriff am: 26.09.2020]
63. Bundesministerium der Justiz (BMJ). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), Stand: 9. August. 2019. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>. [Zugriff am: 20.10.2020]
64. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) – Modul 4 F – Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 bis < 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 14 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. 2019.
65. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0069 2018.
66. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/X/0075/G2019.
67. Dörk T, Stuhmann M. Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF). In: Ganten D, Ruckpaul K (Hrsg.). Monogen bedingte Erbkrankheiten 1 (Handbuch der Molekularen Medizin) 2000. S. 173-94.
68. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) Modul 4 D: Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt. 2019.
69. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. Lancet Respir Med. 2013;1:148-57.

70. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros*. 2016;15(2):147-57.
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf. [Zugriff am: 11.09.2020]
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wirkstoff: Ivacaftor (D-500). Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 21. April 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-514/2020-04-21_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-500.pdf. [Zugriff am: 18.09.2020]
73. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, 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;107:1-13.
74. Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, et al. Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Annals of the American Thoracic Society*. 2018;15(No. 3):271-80.
75. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/III/0082. 2020.
76. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report: VX11-770-110. A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who have the R117H-CFTR mutation. Version 1.0. 2014.
77. Muhlebach MS, Clancy JP, Heltshe SL, Ziady A, Kelley T, Accurso F, et al. Biomarkers for cystic fibrosis drug development. *J Cyst Fibros*. 2016;15(6):714-23.
78. 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;63(2):129-34.
79. Criée C.-P., Baur X., Berdel D., Bösch D., Gappa M., Haidl P., et al. Leitlinie 020-017-Spirometrie. S2k-Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. 2014. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-017l_S2k_Spirometrie-2015-05.pdf. [Zugriff am: 20.09.2020]
80. Brody AS, Nagle S, Hug C, Marigowda G, Waltz D, Goldin J, et al. 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*. 2017;72(Suppl 3):A57.
81. Nagle S, Brody AS, Woods J, Johnson KM, Wang L, Marigowda G, et al. P254 Feasibility of ultrashort echo time (ute) mri to evaluate the effect of lumacaftor/ivacaftor therapy in children with cystic fibrosis (cf) homozygous for f508del. *Thorax*. 2017;72(Suppl 3):A221.

82. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozłowska W, Lum S, 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.
83. Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihaara J, 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(6):1610-8.
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Wirkstoff Ivacaftor (nAWG). 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-206/Wortprotokoll_25-04-2016_Ivacaftor_D200.pdf. [Zugriff am: 13.10.2020]
85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Wirkstoff: Ivacaftor (D-431, D-476, D-477, D-478, D-479, D-480, D-481). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-485/2020-01-07_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-480.pdf. [Zugriff am: 13.10.2020]
86. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019.
87. Barreiro TJ, Perillo I. An Approach to Interpreting Spirometry. *American Family Physician*. 2004;69(5):1107-14.
88. Corey M. Power considerations for studies of lung function in cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(4):334-7.
89. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. 2009.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1998/Kinder-RL_2019-11-14_iK-2019-12-19.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
91. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry - Annual Data Report 2013. 2014.
92. Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ, Jacobs JR, Konstan MW, Morgan WJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010;9(4):250-6.
93. Moss R, Millar MS, Mayer-Hamblett N, Goss C, Morgan W, Pasta MS, et al. Long-term Rates of Lung Function Decline in Patients With CF and the R117H or Homozygous F508del-CFTR Gene Mutation 2015.
94. Wagener MD, Sawicki G, Millar MS, Mayer-Hamblett N, Goss C, Moss R, et al. Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis and the R117H-CFTR Gene Mutation. Presented at the 29th Annual North American Cystic Fibrosis Conference, October 8-10, Phoenix, Arizona. 2015.
95. Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, Millar SJ, Wagener JS, Johnson CA, et al. Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(7):836-42.
96. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1992;326:1187-91.
97. George PM, Banya W, Pareek N, Bilton D, Cullinan P, Hodson ME, et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ*. 2011;342:d1008.

98. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(1):1-15.
99. Hartert M, Senbaklavacin O, Gohrbandt B, Fischer BM, Buhl R, Vahld CF. Lung transplantation: a treatment option in end-stage lung disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(7):107-16.
100. Sens B, Stern M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012: Zentrum für Qualität und Management im Gesundheitswesen, Einrichtung der Ärztekammer Niedersachsen und der Mukoviszidose e.V. und des Mukoviszidose Institut. 2013. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/registrier/berichtsbaende/qualitaetssicherung_mukoviszidose_2012.pdf. [Zugriff am: 14.09.2020]
101. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor. 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1648/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_BAnz.pdf. [Zugriff am: 22.04.2020]
102. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerO - Wirkstoff: Ivacaftor. 2012. Verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>. [Zugriff am: 14.04.2020]
103. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development. *Vital and Health Statistics*. 2002;11(246):1-190.
104. Machogu E, Cao Y, Miller T, Simpson P, Levy H, Quintero D, et al. Comparison of WHO and CDC growth charts in predicting pulmonary outcomes in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(3):378-83.
105. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tezacaftor/Ivacaftor, vom 16. Mai 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5745/2019-05-16_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.09.2020]
106. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-023IS_2k_Diagnose_der_Mukoviszidose_2013-07-abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 20.10.2020]
107. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0. 2019. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>. [Zugriff am: 01.10.2020]
108. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) Modul 4 E: Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der

folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. 2019.

109. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12–<24 Monate). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6373/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481_TrG.pdf. [Zugriff am: 13.10.2020]
110. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf. [Zugriff am: 18.02.2020]
111. Burkhart M, Nährlich L. Zahlen, Daten & Fakten für Patienten & Angehörige - Daten aus dem Deutschen Mukoviszidose-Register. 2020. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/patientenberichtsband_2020.pdf. [Zugriff am: 13.10.2020]
112. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 972, Ivacaftor (zystische Fibrose, 6 Monate bis < 18 Jahre, mit R117H-Mutation) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3796/2020-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ivacaftor_D-555.pdf. [Zugriff am: 12.10.2020]
113. Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose. Selbstbestimmt leben mit Mukoviszidose. Verfügbar unter: <https://www.muko.info/>. [Zugriff am: 01.10.2020]
114. Nährlich L, Burkhart, M., Wiese, B., Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2013. 2016. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2013.pdf. [Zugriff am: 12.10.2020]
115. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2015. 2016. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2015.pdf. [Zugriff am: 12.10.2020]
116. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. 2017. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2016.pdf. [Zugriff am: 12.10.2020]
117. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2017.pdf. [Zugriff am: 12.10.2020]
118. Nährlich L, BM, Wiese B., . Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2014. 2016. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2014.pdf. [Zugriff am: 12.10.2020]
119. Zolin A, OA, Nährlich L, van Rens J., . ECSF Annual Report 2017. 2019. Verfügbar unter: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2017_v1.3.pdf. [Zugriff am: 12.10.2020]

5.2 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	16. Oktober 2020
Stellungnahme zu	Ivacaftor / Kalydeco® (R117H, ab 6 Monate bis <18 Jahre)
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einordnung der Erkrankung in den Therapiekontext</u> Die zystische Fibrose (CF) oder Mukoviszidose ist eine angeborene, lebensverkürzende Stoffwechselerkrankung. Zäher Schleim verlegt dabei die Lunge, aber auch andere Organe wie Bauchspeicheldrüse, Magen-Darm-Trakt, Leber- und Gallenwege, Fortpflanzungsorgane und Nebenhöhlen. Folgen der Erkrankung sind strukturelle Schäden sowie Einschränkungen der Organfunktion bis zum Organversagen. Die Haupttodesursache von Patienten mit CF ist die Lungenbeteiligung, an der 8 von 10 Betroffenen versterben. Um derartige Schädigungen zu verhindern, besteht das Ziel darin, möglichst früh mit einer kausalen Behandlung zu beginnen und die Krankheitsprogression zu bremsen. In diesem Zusammenhang wurde 2016 auch in Deutschland das Neugeborenen-Screening für CF eingeführt. Dies erlaubt, eine CF möglichst früh diagnostizieren und therapieren zu können. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat ein mehrstufiges Entwicklungsprogramm aufgelegt, um die Wirksamkeit und die Sicherheit der Behandlung mit Ivacaftor über alle Altersklassen hinweg bei (Klein-)Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen zu überprüfen und damit eine möglichst frühzeitige Therapie bei (Klein-)Kindern mit einer R117H-Mutation bereits ab 6 Monaten zu ermöglichen. CFTR-Modulatoren sind die ersten ursächlichen Therapien bei Mukoviszidose. Im Gegensatz zu symptomatischen Therapieansätzen führen diese Arzneimittel dazu, dass die Patienten tatsächlich erstmals „weniger“ Mukoviszidose haben. CFTR-Modulatoren sind nicht nur Arzneimittel für eine insgesamt seltene Erkrankung, sondern hierbei insbesondere zu beachten ist, dass es sich um eine gezielt wirkende „Präzisionsmedizin“ handelt, da nur jeweils ein	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
genau umschriebener Teil der Patienten mit Mukoviszidose damit adressiert wird. Insgesamt gibt es über 350 krankheitsverursachende Mutationen. Das Vorgehen des pU, durch die Zulassung bei kleinen Kindern und Jugendlichen den Patientennutzen der CFTR-Modulation mit ihrem „präventiven“ Aspekt zu optimieren, sodass es im Idealfall bei diesen Patienten im weiteren Verlauf gar nicht mehr zu fortgeschrittenen Erkrankungserscheinungen kommt, ist konsequent.	
<u>Evidenztransfer akzeptieren</u> Das IQWiG akzeptiert zwar grundsätzlich den Ansatz des pU, Studienergebnisse von älteren Patienten auf die für die Nutzenbewertung relevante Population zu übertragen, hält allerdings die konkrete Umsetzung für nicht geeignet. Der Ansatz des pU, auf Basis der Ergebnisse aus der Studie VX11770110 mit Patienten ab 18 Jahren die Ergebnisse auf die Zielpopulation der (Klein-)Kinder ab 6 Monaten zu übertragen mit dem Ziel, den Zusatznutzen von erwachsenen Patienten derselben Mutation auf die (Klein-)Kinder und Jugendlichen von 6 Monaten bis <18 Jahren zu übertragen, wird vom IQWiG nicht akzeptiert. Dies verwundert, hatte der G-BA doch erst im Beschluss vom 20.02.2020 zu Ivacaftor bei 1-2 jährigen Patienten sowie im kürzlichen Beschluss vom 04.06.2020 zu Ivacaftor bei 6-11 Monate jungen Patienten einen Evidenztransfer als gerechtfertigt angesehen und wie folgt begründet: <i>„Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die Kinder von 12 – < 24 Monaten mit diversen Gating-Mutationen sind auch für den G-BA ausschlaggebend für einen Evidenztransfer.“</i>	<i>Patientenpopulation a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen und</i> In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Patienten ab 18 Jahren auf Kinder von 6 Monate bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose mit einer <i>R117H</i>-Mutation im CFTR-Gen, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe unter der Berücksichtigung der Daten zur Sicherheit von Kindern mit Gating Mutationen angenommen wird. Der Zusatznutzen ist aber nicht quantifizierbar, da die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt. <i>Patientenpopulation b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.</i>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbte Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die Patientenpopulation der 12 bis < 24 Monate alten Kinder und den älteren Patienten identisch. Durch eine Behandlung mit Ivacaftor wird die Funktionalität der Chlorid-Kanäle moduliert unabhängig vom Alter des Patienten.</i> <i>Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose noch relativ wenige Symptome aufweisen.“</i> (Tragende Gründe zum Beschluss der Nutzenbewertung von Ivacaftor; 20.02.2020 bzw. 04.06.2020) Auch im darauffolgenden Anhörungsverfahren zu Ivacaftor für CF-Patienten im Alter von 6-11 Monaten haben klinische Experten den Evidenztransfer sogar für jüngere Patienten empfohlen, da „<i>man [...] bei noch jüngeren Kindern bei früherem Therapiestart möglicherweise sogar von einem größeren Effekt ausgehen [kann], da die Umbauvorgänge in der Bauchspeicheldrüse noch weniger fortgeschritten sind und man dadurch möglicherweise noch das Potenzial hat, mehr gesundes Bauchspeicheldrüsengewebe zu erhalten.</i>“ (Mündliche Anhörung zu Ivacaftor am 21. April 2020) Für den BPI ist es nicht nachvollziehbar, warum diese Rationale bei Patienten ab 6 Monaten mit R117H-Mutation nicht mehr Stand halten sollte. Auch wenn im Einzelnen ggf. nicht für alle aus Sicht des IQWiG wünschenswerten Parameter in den Studien immer vergleichende Daten zur Verfügung stehen, so bedeutet dies nicht, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der älteren Patienten auf die Zielpopulation völlig	Zusammengenommen ergibt sich für Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen auf Grundlage der Ergebnisse der Studie 110 unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Patienten ab 18 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unmöglich ist. Denn bezüglich des Wirkmechanismus, des Erscheinungsbilds der Erkrankung sowie der Wirksamkeit und Sicherheit ist eine hinreichende Vergleichbarkeit gegeben.	
<u>Ergänzende Evidenz aus der täglichen Anwendung berücksichtigen</u> Es ist darauf hinzuweisen, dass aufgrund der mehrjährigen Marktverfügbarkeit ergänzende Evidenz aus der täglichen Anwendung zur Verfügung steht und im Dossier dargestellt wurde sowie bei der Zulassung relevant war. So liegen für die Monotherapie Daten aus einer mit der Europäischen Arzneimittelagentur EMA abgestimmten Langzeitbeobachtungsstudie mit Registerdaten aus den USA vor. Diese bestätigen nicht nur eine anhaltende Stabilisierung der Lungenfunktion sowie eine Reduktion für pulmonale Exazerbationen, sondern liefern auch erste Hinweise auf Vorteile der Ivacaftortherapie in Bezug auf eine Stabilisierung in der Körperstatur und -entwicklung. Insgesamt enthalten diese Daten somit weitere Belege für patientenrelevante Vorteile der Therapie mit Ivacaftor, die vermutlich umso größer ausfallen, je früher mit der kausalen Therapie begonnen wird. Die ergänzende Evidenz aus der täglichen Anwendung sollte im Rahmen der Bewertung berücksichtigt werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

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

5.3 Stellungnahme der BIO Deutschland e. V.

Datum	21.10.2020
Stellungnahme zu	Ivacaftor / Kalydeco® (R117H, ab 6 Monate bis <18 Jahre)
Stellungnahme von	BIO Deutschland e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zystische Fibrose (CF; Mukoviszidose) ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen der kaukasischen Bevölkerung, mit ca. 6.000 Betroffenen in Deutschland und damit als seltene Erkrankung anerkannt. Zugrunde liegt der Erkrankung ein genetischer Defekt im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Folge ist ein fehlerhafter Transport von Chlorid durch die Zellmembran, was zu einer Dehydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms in wichtigen Organen führt. Eine typische Manifestation findet sich in der Entzündung und häufigen Infektion der Lunge, welche über die Jahre zur erheblichen Einschränkung des Lungenvolumens und der Lungenfunktion führt. Bereits im sehr jungen Kindesalter liegen strukturelle und irreversible Veränderungen der Lunge vor, welche sich im Krankheitsverlauf manifestieren. In der Nutzenbewertung steht eine Indikationserweiterung von Kalydeco mit dem Wirkstoff Ivacaftor vorliegend für die R117H-Mutation zur Anwendung bei Patienten im Alter ab 6 Monate. Damit erweitert der pharmazeutische Unternehmer die Anwendbarkeit von Kalydeco® für Säuglinge ab 6 Monaten, (Klein-)kinder und Jugendliche. Er nähert sich dabei dem Ziel, die Lücke zum Neugeborenen-Screening immer weiter zu schließen und somit Patienten mit CF frühestmöglich mit einer kausalen Therapie behandeln zu können.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ivacaftor, welches die Funktionsfähigkeit der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteinkanäle verbessert, ist abgestimmt auf Patienten, die durch einen CFTR-Defekt daran leiden, dass die CFTR-Proteine in zu geringer Menge exprimiert werden. Durch die Bestimmung der genauen Mutationen im CFTR-Gen erfolgt bei der Behandlung mit Ivacaftor eine personalisierte Therapie, die bei Betrachtung der einzelnen Mutationen der Mukoviszidose als seltenen Erkrankungen in den Subpopulationen im „Ultra Orphan“ Bereich zu verorten ist. In Europa besitzen lediglich rd. 1% aller Mukoviszidose-Patienten eine sogenannte R117H-Mutation. Für die vorliegende Indikationserweiterung bietet das pharmazeutische Unternehmen erstmals eine kausale Therapie für diese Patientenpopulation an.	
<u>Evidenztransfer</u> Die besondere Herausforderung bei der Versorgung von Säuglingen und Kleinkindern (hier ab 6 Monate) ist eine Generierung reproduzierbarer Ergebnisse. Daher wurden für diese Patientengruppe keine randomisierten klinischen Studien mit verfügbaren Ergebnissen gefunden. Solche Studien sind gerade bei seltenen Erkrankungen mit komplexem Krankheitsbild kaum bis gar nicht durchführbar. Das bestätigt auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) im Rahmen der Zulassung für Kleinkinder. Sie stellte klar, dass bei diesen sehr jungen Patienten der Fokus der Studien auf der Sicherheit der Anwendung liegen	<i>Patientenpopulation a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen und</i> Insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Krankheitsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Erwachsenen (Beschluss vom 20. Februar 2020) auf Kinder im Alter von 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose und einer R117H-

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
muss; die Wirksamkeit könnte aus bereits vorhandenen Studien mit älteren Patienten extrapoliert werden. Der Nutznachweis kann deshalb zum Teil nur im Wege eines Evidenztransfers erfolgen. Der pharmazeutische Unternehmer hat drei Studien vorgelegt: für Patienten im Alter 6 bis <18 Jahre die 2-armige Zulassungsstudie VX11-770-110, die zugehörige Extensionsstudie VX12-770-112 sowie die registerbasierte Studie VX15-770-122, in der zusätzlich Patienten im Alter <6 Jahre betrachtet wurden. In diesen drei Studien wurden die Patienten zusätzlich zur Basistherapie mit Ivacaftor behandelt bzw. beobachtet. Damit wurde die Studie mit älteren Patienten (ab 18 Jahre) in Relation gesetzt. Dieser Evidenztransfer ist aus mehreren Gründen angemessen und geboten. Zunächst handelt es sich bei der Mukoviszidose um eine <i>angeborene</i> Stoffwechselerkrankung. Bei Kleinkindern manifestiert sich die Erkrankung zunächst weniger anhand pulmonaler Symptome, sondern vielmehr an Pankreasdysfunktionen und einem schlechten Ernährungsstatus. Im Gastrointestinaltrakt führt die bei Mukoviszidose verminderte Chloridsekretion zu einer sekundären Wasserretention. Damit einhergehende Erkrankungen sowie Dystrophien führen oft zu unzureichender Nahrungsaufnahme gepaart mit einem bei Mukoviszidose erhöhten Energieverbrauch. Pulmonale Symptome manifestieren sich erst später. Sie sind aber schon vorhanden. Bereits bei Säuglingen, die im Neugeborenen Screening in den ersten Lebenswochen diagnostiziert wurden, findet man pulmonale Veränderungen im Sinne von Entzündung, von Mucus-Obstruktion	Mutation in dieser Altersgruppe unter der Berücksichtigung der Daten zur Sicherheit von Kindern mit Gating Mutationen angenommen wird. Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen. <i>Patientenpopulation b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.</i> In Anbetracht der Tatsache, dass die eingeschlossenen Patienten aufgrund ihres jungen Alters und des oft milden Krankheitsverlaufs bei der <i>R117H</i>-Mutation in dieser Altersgruppe noch relativ wenige Symptome aufweisen und eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung vorliegt, sowie angesichts der übereinstimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapien in beiden Populationen, werden die Ergebnisse bei Erwachsenen mit <i>R117H</i>-Mutation (Beschluss vom 20. Februar 2020) in der Gesamtabwägung berücksichtigt. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und von strukturellen Lungenveränderungen. Diese Veränderungen sind initial reversibel, entwickeln sich aber in den ersten Lebensjahren teilweise zu irreversiblen Bronchiektasen. Wenn ein Kind eine Bronchiektase hat, ist dies auch mit einer kausalen Therapie nicht mehr rückgängig zu machen. Insofern ist der Verweis in der IQWiG-Nutzenbewertung auf den progredienten Verlauf richtig. Richtig ist aber auch, dass es bereits bei Säuglingen und Kleinkindern darauf ankommt, diese ersten Veränderungen kausal zu behandeln, um die Manifestation von Bronchiektasen möglichst zu verhindern. Das wurde ebenso im Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung bei Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) für die Patienten 2-5 Jahre sowie Patienten ab 6 Jahre festgestellt. Auch im Beschluss zu Ivacaftor (Kalydeco®) für 6-11 Monate alte Säuglinge wurde daher der Evidenztransfer akzeptiert. Der derzeitige Behandlungsansatz <i>best supportive care</i> (BSC) kann nur symptomatisch behandeln. Die Begründung des IQWiG in seiner Nutzenbewertung gerade der progrediente Verlauf der Erkrankung erlaube keinen Evidenztransfer ist nicht nachvollziehbar. Wenn eine Evidenz schon bei wesentlich stärker geschädigten Patienten gezeigt werden kann, die Therapie unstrittig die kausale Ursache der Erkrankung angeht und aufgrund des Alters die Generierung reproduzierbarer Ergebnisse nicht aussagekräftig möglich ist, würde diese Aussage bedeuten, dass ein Nutznachweis unmöglich erfolgen kann. Wie bereits in den vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Ivacaftor als auch weiterer CFTR-Modulatoren, wie	

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor diskutiert, geht es bei der Behandlung der Mukoviszidose darum, frühestmöglich irreversible Veränderungen zu vermeiden, die sich im weiteren Verlauf manifestieren und im Ergebnis zu starken Beeinträchtigungen oder einer (stark) verkürzten Lebenserwartung führen. Wir verweisen insofern auf die Feststellungen von Prof. Mall (Charité Berlin) im Rahmen der mündlichen Anhörung zu Lumacaftor/Ivacaftor am 12. Juni 2018: <i>„Meines Erachtens sprechen zum einen der Schluss, den man über die Veränderungen des In-vivo-Biomarkers ziehen kann, und zum anderen die Erkenntnis dieser frühen reversiblen Veränderungen dafür, dass diese erste kausale Therapie in der Altersgruppe, über die wir heute sprechen, aber im Grunde sogar schon bei jüngeren Kindern gegenüber den bisherigen eigentlich rein symptomatischen Therapien, die wir bislang zur Verfügung hatten, einen erheblichen Zusatznutzen hat. ...“</i> <i>“Das ist im Grunde eine ganz starke Rationale, warum auch die wissenschaftliche Community im Moment davon überzeugt ist, dass wir diese kausalen Therapien so früh wie möglich beginnen müssen. Die jetzige Erweiterung zu 6 bis 11 Jahren ist natürlich der erste Schritt im Rahmen dieser „Pediatric Investigation Plans“, wie sie vorgegeben sind. Aber wie gesagt, es liegt auch schon eine Studie bei jüngeren Kindern vor.“</i> Das ein frühestmöglicher kausaler Therapieansatz notwendig ist, bestätigte auch Frau Dr. Mehl (AGAM): <i>„Unsere ganze Therapie zielt eigentlich darauf ab, so früh wie möglich irreversible Schäden</i>	

Stellungnehmender: BIO Deutschland

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

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>zusätzlich auch in den Studien zum Einsatz gekommen sind, auf die Auswirkungen auf Ernährung, auf Schleim in der Lunge und all diese anderen Dinge weiter achten zu müssen. Insofern ist es ganz klar: Nicht nur die Patienten, sondern auch wir Behandler träumen davon, dass es sichere und gut wirksame Medikamente auch schon für ganz junge Kinder gibt. ...“</i> Im Weiteren ist aus der Dossierbewertung des IQWiG nicht ersichtlich, weshalb der Krankheitsmechanismus (vgl. oben) bei Kleinkindern und Jugendlichen ein anderer sein soll als bei Patienten ab 18 Jahren. Es bleibt bei einer Erkrankung, die auf einem genetischen Defekt im CFTR-Gen beruht und dessen Folge ein fehlerhafter Transport von Chloridionen durch die Zellmembran ist. Dies führt zu einer Dehydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms in wichtigen Organen, sprich Einschränkung von Organfunktionen, wie Lunge, Leber, Pankreas und letztlich zum Organversagen. Ivacaftor greift anders als alle sonst in diesem Anwendungsgebiet zugelassenen rein symptomatischen Therapien an der Ursache der Erkrankung an und modifiziert damit den Krankheitsverlauf. Daran ändert auch das Alter der Patienten nichts.	
<u>Patientenzahlen</u> In der Dossierbewertung des IQWiG wird festgehalten, dass die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt wurde. Diese Aussage steht nicht mit den verfügbaren Angaben	Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (04. Juni 2020) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aus dem deutschen und dem europäischen Mukoviszidose-Patientenregister in Übereinstimmung. In der Herleitung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation ist der Zulassungsinhaber für die vorliegende Indikationserweiterung von den zum Dossier-Einreichungsdatum aktuell publizierten Angaben des deutschen Mukoviszidose-Registers ausgegangen. Darin sind 6.340 Patienten berichtet, die im Berichtsjahr 2018 wenigstens einmalig dokumentiert wurden und für die auch eine Einwilligungserklärung vorliegt. Das IQWiG zieht jedoch beziehungsweise auf die Homepage des Mukoviszidose e.V. eine Zahl von 8.000 Patienten heran, welche dort lediglich in einem einführenden Fließtext auftaucht. Die Zahl wird nicht weiter spezifiziert oder begründet, wie der e.V. auf diese Zahl kam. Festzuhalten ist, dass diese Angabe zuletzt in den Registerberichten des Mukoviszidose e.V. für das Berichtsjahr 2012 erschien, seither jedoch nicht mehr. Zwischenzeitlich ist beim deutschen Mukoviszidose-Register eine generelle Überarbeitung der Registersoftware und des Datenschutzkonzeptes vorgenommen worden und die Datenbestände wurden überprüft und aktualisiert. Zudem wurden die Zahlen der erfassten Patienten mit Dokumentation über die Jahre 2012 bis 2018 mit einem zu erwartenden leichten Anstieg konsistent berichtet (2012: 5.111;	gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet: Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8.000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen¹. Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6.340 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat (8.042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).

¹ <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2013: 5.101; 2014: 5.187; 2015: 5.331; 2016: 5.720; 2017: 6.106 und 2018: 6.340).	

Effekte zu betrachteten Endpunkten

Zu der Feststellung in der Nutzenbewertung, dass zu den betrachteten Endpunkten keine (weder zum Nachteil noch zum Vorteil) bzw. gegenläufige Effekte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) gezeigt wurden, erlauben wir uns folgendes festzuhalten:

Viele Symptome der Mukoviszidose manifestieren sich besonders bei der R117H-Mutation erst in einem späteren Alter, auch wenn deren Grundlagen früher, nämlich teils bereits in utero gelegt werden. Aber erst die Manifestation der Symptome erlaubt es, Effekte der Therapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu zeigen. Dem Biomarker Schweißchlorid ist daher gleichzeitig eine hohe Bedeutung zuzuweisen und zeigt bereits in der Altersgruppe der Kinder den klinischen Nutzen an.

Einen Effekt in dieser Konstellation im frühen Alter zu zeigen, ist unwahrscheinlich. Daher verfolgt das pharmazeutische Unternehmen, wie auch die europäische Zulassungsbehörde, den logischen Ansatz des Evidenztransfers unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Extensions- bzw. Beobachtungsstudien.

Zudem sind Kleinkinder und Jugendliche im Alter ab 6 Monaten im Rahmen ihrer rasanten Entwicklung vielen Veränderungen ihres Körpers ausgesetzt, was die Zuordnung von Effekten zusätzlich erschweren kann und zur Verfälschung nicht anhand von Markern messbarer Ergebnisse führt. Zum Thema messbare Veränderungen verweisen wir auf die Diskussion zu BMI in vorherigen Verfahren.

Das bestätigten auch die Experten in vergangenen Anhörungen (u. a. siehe Zitate oben).

Zu Patientenpopulation a)

Die zystische Fibrose ist eine progredient verlaufende Erkrankung, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose kaum messbare Symptome aufweisen.

Entsprechend zeigte sich bei der älteren Patientenpopulation b (6 - < 18-jährige Patienten mit gleicher Mutation im *CFTR*-Gen) in der Studie VX11-770-110 nur eine geringe Symptomlast. Daher ist nicht davon auszugehen, dass sich die Effekte einer Behandlung in dieser noch jüngeren Altersgruppe abbilden ließe.

Zu Patientenpopulation b)

Insbesondere bei Patienten mit einer *R117H*-Mutation kann sich die Krankheitsmanifestation deutlich verzögern, so dass Kinder, aber auch Jugendliche mit dieser Mutation oft einen milderen Krankheitsverlauf zeigen als mit anderen Mutationen. Bei der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher berücksichtigt, dass sich aufgrund der geringen Symptomlast eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte insbesondere bei Kindern, aber auch mit Jugendlichen mit einer *R117H*-Mutation schwer messen lassen.

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassend bleibt hervorzuheben, dass bei einem progredientem Krankheitsverlauf eine frühe Bekämpfung der Ursachen unumgänglich bleibt (siehe hierzu auch die Begründung für die Einführung eines erweiterten Neugeborenen Screenings durch den G-BA). Damit sind die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer des Zusatznutzens von älteren Populationen auf die vorliegenden jüngeren Populationen gegeben, da ➤ es sich bei CF um eine genetische Erkrankung handelt; ➤ der Krankheitsverlauf, sprich die Progression, bekannt ist ➤ und das Dosis-Wirksamkeitsverhältnis in Studien geprüft und gewichtsabhängig angepasst wurde.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.10.2020
Stellungnahme zu	Ivacaftor (Kalydeco®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Oktober 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Ivacaftor (Kalydeco ®) von Vertex Pharmaceuticals aufgrund des neuen Anwendungsgebiets veröffentlicht. Das Orphan Drug Ivacaftor im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung von 6 Monaten bis <18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine R117H-CFTR-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA "Best Supportive Care" für zwei Patientengruppen (a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren und (b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Den vorgelegten Evidenztransfer der Ergebnisse aus der Population ab 18 Jahren lehnt das IQWiG ab. In der für (b) Patienten ab 6 Jahren vorgelegten randomisierten Placebo-kontrollierten Studie sieht das IQWiG keine relevanten Therapieeffekte. Der Hersteller beansprucht hingegen auf Basis eines Evidenztransfers aus der Erwachsenenpopulation, für die der G-BA zuvor einen Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen anerkannt hat, einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fehlende Anerkennung des Evidenztransfers steht im Widerspruch zur Bewertungspraxis des G-BA und zur Feststellung der Zulassungsbehörde Bei dem zu bewertenden Anwendungsgebiet der Kinder mit zystischer Fibrose im Alter ab 6 Monaten handelt es sich augenfällig um eine besondere Therapiesituation, die spezifische Voraussetzungen an die Durchführung von klinischen Studien aufweist. In der Nutzenbewertung werden jedoch weder die Besonderheiten der vorliegenden seltenen Erkrankung noch die Besonderheiten eines Kinderarzneimittels berücksichtigt. Die Bewertung des IQWiG steht dabei im Widerspruch zu der Bewertungspraxis des G-BA, das zuvor für eine Reihe an Kinderpopulationen mit anderen Mutationen im CFTR-Gen bei Ivacaftor einen Zusatznutzen auf Basis eines Evidenztransfers aus älteren Populationen („vor dem Hintergrund des vergleichbaren Krankheitsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien“) anerkannt hat (siehe tragende Gründe zum Beschluss des G-BA zu Ivacaftor (Zystische Fibrose, Patienten 12 -< 24 Monate) vom 20.02.2020 sowie zu Ivacaftor 6 bis < 12 Monate) vom 04.06.2020). Die Nutzenbewertung konterkariert zugleich die Feststellung der Zulassungsbehörde, die von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der älteren Patienten ausgeht. Insb. steht das Vorgehen des IQWiG im Widerspruch zur Intention des Gesetzgebers im AM-VSG, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für	<i>Patientenpopulation a) Patienten ab 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen und</i> Insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Krankheitsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Erwachsenen (Beschluss vom 20. Februar 2020) auf Kinder im Alter von 6 Monaten bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose und einer R117H-Mutation in dieser Altersgruppe unter der Berücksichtigung der Daten zur Sicherheit von Kindern mit Gating Mutationen angenommen wird. Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen. <i>Patientenpopulation b) Patienten ab 6 Jahren bis < 18 Jahren mit zystischer Fibrose, die eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.</i> In Anbetracht der Tatsache, dass die eingeschlossenen Patienten aufgrund ihres jungen Alters und des oft milden Krankheitsverlaufs bei der R117H-Mutation in dieser Altersgruppe noch relativ wenige Symptome aufweisen und eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung vorliegt, sowie angesichts der übereinstimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapien in beiden

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen.	Populationen, werden die Ergebnisse bei Erwachsenen mit <i>R117H</i> -Mutation (Beschluss vom 20. Februar 2020) in der Gesamtabwägung berücksichtigt. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

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:	

Literatur:

5.5 Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Muko e.V.

Datum	<< 21.Oktober.2020 >>
Stellungnahme zu	<< Ivacaftor/ Kalydeco >>
Stellungnahme von	<< Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Muko e.V.>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Olaf Eickmeier, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt a.M.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sehr gerne geht der Stellungnehmer im Namen der AGAM auf die Nutzenbewertung des IQWiG bezgl. Ivacaftor bei Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 Monaten bis 18 Jahren, mit einer R117H-Mutation ein. Wir stimmen mit der Nutzenbewertung nicht überein, dass ein Zusatznutzen für diese Patientengruppe in dieser Altersklasse nicht belegt ist.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
R117H ist eine Klasse III und Klasse IV Mutation mit resultierender CFTR Restfunktion [1,2]. In Abhängigkeit vom Poly T- Status auf dem gleichen Allel und der Mutation auf dem anderen Allel kann der Krankheitsverlauf variieren. [3] Die Mutation R117H kommt bei 0,4% aller Deutschen CF Patienten vor. [4] Ivacaftor ist ein Potentiator, der den Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit dieser Mutation entscheidend positiv beeinflusst. [5] Auch wenn diese Mutation im Säuglings-, Kleinkind-, Jugendalter zumeist mit einem milden Verlauf vergesellschaftet ist, haben wir eben in Abhängigkeit vom Poly T- Status durchaus Patienten, die einen schwereren Verlauf erleiden können.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
Krankheitslast bei R117H	

Stellungnehmer: Dr. Olaf Eickmeier, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt a.M.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Patienten haben mit zeitlicher Verzögerung dennoch eine chronische, progressive Erkrankung • Im Durchschnitt verzögertes Auftreten der Symptome, jedoch im Verlauf ähnliche FEV1 rate of decline wie bei hF508del • entwickeln ebenfalls irreversible Lungenschäden, wie Bronchiektasen • können ebenfalls an pulmonalen Exazerbationen, rezidivierenden Lungeninfektionen, Rhinosinusitis, CFRD leiden. Manche Patienten mit R117H können auch infertil sein und eine Pankreasinsuffizienz entwickeln (bis zu 20% entwickeln sie aufgrund rezidivierender (teils subklinischer) Pankreatitiden [6- 9]) Wichtig ist, dass frühe pädiatrische Manifestationen mit deutlicher Symptomatik auch im Kindesalter nicht ausgeschlossen sind [10] und CF Patienten mit R117H Mutation eine geringere Lebenserwartung als Allgemeinbevölkerung (ca. 50 Jahre) haben. [11] Eine Therapie mit Ivacaftor sollte in dieser Patientengruppe möglichst früh begonnen werden, um Folgeschäden zu vermeiden.	Insbesondere bei Patienten mit einer <i>R117H</i>-Mutation kann sich die Krankheitsmanifestation deutlich verzögern, so dass Kinder, aber auch Jugendliche mit dieser Mutation oft einen milderen Krankheitsverlauf zeigen als mit anderen Mutationen. Bei der vorliegenden Nutzenbewertung wird daher berücksichtigt, dass sich aufgrund der geringen Symptomlast eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte insbesondere bei Kindern, aber auch mit Jugendlichen mit einer <i>R117H</i>-Mutation schwer messen lassen. Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Olaf Eickmeier

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Pulmonale Exazerbationen Es traten keine pulmonalen Exazerbationen, und dementsprechend auch keine Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen, im Studienverlauf auf. Es ergibt sich daraus für diese beiden Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Vorgeschlagene Änderung: Pulmonale Exazerbationen sind bei Säuglingen und Kleinkindern sehr selten. Dennoch zeigen sich bereits sehr früh Strukturveränderungen in den Atemwegen. Frühe Manifestation der Mukoviszidose sind: • erste Symptome der CF bereits in utero nachweisbar • frühe Manifestationen bei Mutationen der Klasse I-III häufiger stärker ausgeprägt/früher sichtbar • R117H verzögertes Einsetzen der Symptome, jedoch ähnliche rate of decline wie bei F508del und später auch irreversible Lungenschäden, wie Bronchiektasen [11-13]	<i>Pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierung und wegen pulmonaler Exazerbationen</i> Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. In der Studie 110 traten in der relevanten Teilpopulation keine pulmonalen Exazerbationen und folglich auch keine Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen im Studienverlauf auf. In Anbetracht der Tatsache, dass die eingeschlossenen Patienten aufgrund ihres jungen Alters und des oft milden Krankheitsverlaufs bei der R117H-Mutation in dieser Altersgruppe noch relativ wenige Symptome aufweisen und eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung vorliegt, sowie angesichts der übereinstimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapien in beiden Populationen, werden die Ergebnisse bei Erwachsenen mit R117H-Mutation (Beschluss vom 20. Februar 2020) in der Gesamtabwägung berücksichtigt. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

Stellungnehmer: Dr. Olaf Eickmeier

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auswirkungen von CFTR Modulation auf zentrale Pathomechanismen der CF •verringerte Viskosität des epithelialen Flüssigkeitsfilms bzw. Schleims •verbesserte Ventilation •Hinauszögern von bakterieller Besiedlung und Exazerbationen •Verzögerung der Ausbildung irreversibler Lungengewebsschäden •Mögliche Verbesserung von Nutritionsstatus und Wachstum bei (Klein-)Kindern •Mögliche Verbesserung der Pankreasfunktion durch Erhöhung des intraductalen pH und Verringerung der Viskosität des Pankreassekrets und Vermeidung pankreatogener Maldigestion •Je früher mit einer CFTR Modulator-Therapie begonnen wird, desto wahrscheinlicher ist, dass die progressionsbedingte Lungenfunktionsverschlechterung, Exazerbationen und irreversible Schäden verlangsamt bzw. verhindert werden können. [14-16] Der frühe Einsatz von Ivacaftor ist somit zu empfehlen.	

Stellungnehmer: Dr. Olaf Eickmeier

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

Literaturverzeichnis

- [1] Ratjen, Felix, Scott C. Bell, Steven M. Rowe, Christopher H. Goss, Alexandra L. Quittner, and Andrew Bush. "Cystic Fibrosis." *Nature Reviews Disease Primers* 1, no. 1 (May 14, 2015): 1–19. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.10>.
- [2] Wang, Yiting, Joe A. Wrennall, Zhiwei Cai, Hongyu Li, and David N. Sheppard. "Understanding How Cystic Fibrosis Mutations Disrupt CFTR Function: From Single Molecules to Animal Models." *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology, Cystic Fibrosis: From o-mics to cell biology, physiology, and therapeutic advances*, 52 (July 1, 2014): 47–57. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2014.04.001>.
- [3] Lung function and disease severity in cystic fibrosis patients heterozygous for p.Arg117His Michal Shteinberg, Damian G. Downey, Diane Beattie, John McCaughan, Alastair Reid, Nili Stein, J. Stuart Elborn *ERJ Open Res.* 2017 Jan; 3(1): 00056-2016
- [4] Nährlich L., Burkhart M., Wiese B.. German cystic fibrosis register. https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/annual_report_2016.pdf. Accessed 02 Apr 2019.
- [5] Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3:524–533. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00201-5.
- [6] Wagener, Jeffrey S., Stefanie J. Millar, Nicole Mayer-Hamblett, Gregory S. Sawicki, Edward F. McKone, Christopher H. Goss, Michael W. Konstan, Wayne J. Morgan, David J. Pasta, and Richard B. Moss. "Lung Function Decline Is Delayed But Not Decreased in Patients With Cystic Fibrosis and the R117H Gene Mutation." *Journal of Cystic Fibrosis : Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* 17, no. 4 (July 2018): 503–10. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.10.003>.
- [7] Cecile Le Camus; Runyu Wu; Alexander Elbert; Aliza Fink; Leona Bessonova; Ellison Suthoff; Michael S. Schechter Clinical Characteristics and Disease Burden in Patients with Cystic Fibrosis with Residual Function Mutations in the US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, Poster 1006, Presented at ATS 2020 Virtual; August 5-10, 2020
- [8] Elborn, J. Stuart. "Cystic Fibrosis." *The Lancet* 388, no. 10059 (November 19, 2016): 2519–31 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00576-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00576-6).
- [9] Johns, J. Dixon, and Steven M. Rowe. "The Effect of CFTR Modulators on a Cystic Fibrosis Patient Presenting with Recurrent Pancreatitis in the Absence of Respiratory Symptoms: A Case Report." *BMC Gastroenterology* 19 (July 11, 2019). <https://doi.org/10.1186/s12876-019-1044-7>
- [10] O'Sullivan, Brian P., Robert G. Zwerdling, Henry L. Dorkin, Anne Marie Comeau, and Richard Parad. "Early Pulmonary Manifestation of Cystic Fibrosis in Children With the $\Delta F508/R117H-7T$ Genotype." *Pediatrics* 118, no. 3 (September 1, 2006): 1260–65. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0399>
- [11] Davis, P. B., M. Drumm, and M. W. Konstan. 1996. "Cystic Fibrosis." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 154 (5): 1229–56. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.5.8912731>
- [12] McKone, Edward F., Scott S. Emerson, Karen L. Edwards, and Moira L. Aitken. 2003. "Effect of Genotype on Phenotype and Mortality in Cystic Fibrosis: A Retrospective Cohort Study." *Lancet (London, England)* 361 (9370): 1671–76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13368-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13368-5)
- [13] 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: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society* 15 (2): 147–57. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.09.008>

[14] Tümmler, B. “Therapie der Mukoviszidose mit CFTR-Modulatoren.” *Pneumologie* 70, no. 05 (May 2016): 301–13. <https://doi.org/10.1055/s-0042-100607>.

[15] Bell, Scott C, Marcus A Mall, Hector Gutierrez, Milan Macek, Susan Madge, Jane C Davies, Pierre-Régis Burgel, et al. “The Future of Cystic Fibrosis Care: A Global Perspective.” *The Lancet Respiratory Medicine*, September 27, 2019. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30337-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30337-6).

[16] Ramsey, Bonnie W., Jane Davies, N. Gerard McElvaney, Elizabeth Tullis, Scott C. Bell, Pavel Dřevínek, Matthias Griesse, et al. “A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation.” *New England Journal of Medicine*

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Ivacaftor (D-555)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. November 2020
von 11:00 Uhr bis 11:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Schmeding
Herr Dr. Patchev
Frau Dr. Kräss
Herr Ellis

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

Herr Kahnert
Frau Dr. Tyler-Weishaupt

Angemeldeter Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e. V. (AGAM und DGP):**

Herr Dr. Schwarz
Herr Dr. Eickmeier

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

Herr Kopp
Herr Anton

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zum zweiten Teil der Anhörung im Unterausschuss Arzneimittel, jetzt über Ivacaftor als Monosubstanz zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab sechs Monaten bis unter 18 Jahre mit R117H-Mutation. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. September dieses Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen Vertex als pharmazeutischer Unternehmer, dann Herr Dr. Eickmeier, Arbeitsgemeinschaft der Ärzte und Ärztinnen im Mukoviszidose e. V., der vfa, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und BIO Deutschland.

Ich muss zunächst, obwohl wir weitgehende personelle Identität haben, die Anwesenheit feststellen, weil wir auch hier wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten da sein Frau Schmeding, Herr Dr. Patchev, Frau Dr. Kräss und Herr Ellis, von den Klinikern Herr Dr. Schwarz, Charité – ich sehe ihn im Moment nicht, ist er noch da? – Herr Schwarz kam eben auch zu spät, wir beobachten ihn, Herr Dr. Eickmeier, Arbeitsgemeinschaft Ärzte und Ärztinnen im Mukoviszidose e. V., Herr Kahnert für BIO Deutschland. Herr Kahnert, sind Sie noch da? – Ich sehe ihn nicht, dann gehen wir weiter. Frau Dr. Tyler-Weishaupt für BIO Deutschland – auch nicht –, Herr Dr. Kopp und Herr Anton vom BPI sowie Herr Werner und Herr Rasch vom vfa. Herrn Eickmeier sehe ich auch. Jetzt frage ich noch mal: Herr Dr. Schwarz? Auf dem Bild sehe ich ihn nicht; er ist noch nicht eingewählt. Wie gesagt, er wird mit Sicherheit wiederkommen.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte einzugehen, die zur Dossierbewertung des IQWiG zu sagen sind, und dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Schmeding, bitte.

Frau Schmeding (Vertex): Ich leite bei Vertex die Abteilung Market Access. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einführenden Worte. Wir freuen uns, dass wir heute gemeinsam erneut über Ivacaftor und die zystische Fibrose sprechen. Ivacaftor wurde bereits vom G-BA in mehreren Anwendungsgebieten positiv bewertet, so unter anderem bei den erwachsenen Patienten bei der sogenannten R117H-Mutation. Heute sprechen wir nun über die Anwendungserweiterung, das heißt die gleiche Mutation, allerdings bei Patienten unter 18 Jahren.

Bevor wir thematisch in die Details einsteigen, würde ich gerne meine Kollegen bitten, sich kurz vorzustellen. Herr Dr. Dr. Patchev, bitte.

Herr Dr. Patchev (Vertex): Vielen Dank. – Guten Tag, meine Damen und Herren, mein Name ist Alexander Patchev, ich bin Arzt und bei Vertex als Medical Director für die pädiatrischen Indikationserweiterungen, auch für Ivacaftor zuständig, und ich übergebe an Herrn Ellis, bitte.

Herr Ellis (Vertex): Guten Tag! Mein Name ist Ellis, ich bin Biostatistiker und der Verantwortliche für die Methodik des eingereichten Dossiers, und damit möchte ich virtuell an Frau Kräss weitergeben.

Frau Dr. Kräss (Vertex): Ich bin im Market-Access-Team von Vertex und verantwortlich für das Dossier. Damit übergebe ich wieder an Frau Schmeding.

Frau Schmeding (Vertex): Vielen Dank. – Wie wir in der vorangegangenen Anhörung zu Tezacaftor-Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor gehört haben, ist und bleibt der Schwerpunkt von Vertex die Behandlung der zystischen Fibrose, auch Mukoviszidose genannt bzw. öfters auch als CF abgekürzt. Das heißt, Vertex verfolgt das Ziel, wirklich allen betroffenen Patienten eine kausale Therapie, eine Therapie, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt, zu ermöglichen – und dies unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation und vom Alter. Wie schon gehört, ist die zystische Fibrose eine genetische und somit eine angeborene Multiorganerkrankung, die das Leben der Betroffenen aufgrund erheblicher Einschränkungen und dies bei verschiedenen Organsystemen verkürzt, so zum Beispiel eine eingeschränkte Lungenfunktion oder auch ein erhöhter Schweißchlorid. Dies ist bereits sehr früh präsent, verschlechtert sich stetig weiter im Leben. Dies gilt auch für die Patienten mit der sogenannten R117H-Mutation, das heißt, das Anwendungsgebiet, das wir heute diskutieren. Auch hier kommt es im Verlauf der Erkrankung zu einem starken Abfall der Lungenfunktion und zu weiteren multisystemischen Manifestationen, auch wenn diese bei dieser Population gegebenenfalls verzögert eintreten. Das mittlere Sterbealter aller CF-Patienten ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich reduziert.

So ist die Strategie von Vertex, präzise Arzneimittel zu entwickeln, die die zugrundeliegende Krankheitsursache adressieren. Das heißt, die sogenannte CFTR-Modulation sorgt dafür, dass das CFTR-Protein trotz einer vorliegenden Mutation, sei es eine R117H-Mutation oder auch eine andere, wieder funktioniert und somit die Krankheitssuppression gebremst werden kann und dies, je früher mit einer kausalen Therapie begonnen wird; denn je früher begonnen werden kann, desto größer ist die Chance, den Progress zu verlangsamen und den Gesundheitszustand stabil zu halten. Wie gesagt, ist es das Ziel, möglichst allen Patienten eine Therapie zur Verfügung stellen zu können. Insofern entwickelt Vertex seine Therapien kontinuierlich weiter, und zwar immer weiter zu immer jüngeren Patientenpopulationen und immer selteneren Mutationen. In Deutschland werden jedes Jahr circa 120 Säuglinge mit zystischer Fibrose geboren. Genau ein Patient davon hat in etwa eine R117H-Mutation. Dank des 2016 vom G-BA beschlossenen Neugeborenencreenings können diese Patienten noch frühestmöglich therapiert werden.

Ivacaftor ist der erste zugelassene CFTR-Modulator. Er ist bereits seit über acht Jahren auf dem deutschen Markt verfügbar. Folglich wurde er sowohl in zahlreichen klinischen Studien als auch im Versorgungsalltag getestet und hat seine Wirksamkeit und Sicherheit bestätigt. Die Pharmakokinetik und das Sicherheitsprofil sind dabei unabhängig von der zugrundeliegenden Situation. Heute liegt nun – und insofern besprechen wir es auch – die Zulassung für ein Anwendungsgebiet vor, das Patienten mit R117H-Mutation im Alter von sechs Monaten bis < 18 Jahre umschließt. Auch hier flossen in den Zulassungsprozess sowohl klinische Studien als auch Daten aus dem Versorgungsalltag ein. Insbesondere der Parameter des Schweißchlorids hat dazu geführt, dass die EMA in der Verbesserung des Schweißchlorids eine deutliche Bestätigung des Wirkmechanismus der CFTR-Modulation sah. – Insofern bin ich mit meinen einführenden Worten am Ende und übergebe, wenn Sie gestatten, Herr Hecken, das Wort an Herr Dr. Patchev.

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

Herr Dr. Patchev (Vertex): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich werde jetzt die folgenden drei Fragen ansprechen: Erstens. Sind die Patienten

mit der R117H-Mutation anders als alle anderen Mukoviszidose-Patienten? Zweitens. Sind die Therapieziele, vor allem dieser frühen Intervention, bei den Patienten mit R117H anders als bei allen anderen Patienten mit Mukoviszidose? Drittens. Woraus ergibt sich der Zusatznutzen aus unserer Sicht für Ivacaftor bei Kindern mit R117H-Modulation?

Zu der ersten Frage: Sind diese Patienten mit R117H-Mutation anders als alle anderen Mukoviszidose-Patienten? Die Antwort lautet: Nein; denn Mukoviszidose ist Mukoviszidose, und es ist vor allem eine klinische Diagnose, die anhand von Biomarkern bestätigt wird. Hier spielt vor allem die deutliche Erhöhung der Konzentration von Chloridionen im Schweiß eine wesentliche Rolle. Die R117H-Mutation resultiert aus einer gestörten Funktion des CFTR-Chloridionenkanals. Das heißt, dieser Kanal ist nicht nur verengt, sondern zeigt auch eine Gating-Störung. Das heißt, er befindet sich vermehrt in einem geschlossenen Zustand. Durch diese gestörte Funktion werden die Sekrete von exokrinen Drüsen zähflüssig, wodurch die Organe – das ist die Bauchspeicheldrüse, das ist die Lunge, das ist der Verdauungstrakt – in ihrer Funktion gestört und letztendlich über die Zeit dauerhaft geschädigt werden.

Dennoch – Sie haben es gehört – die R117H-Mutation gilt als Mutation mit sogenannter Restfunktion. Das heißt, der Kanal funktioniert noch bis zu einem gewissen Grad, und dadurch erscheint, wie es auch bei den anderen Restfunktionsmutationen der Fall ist, die Progression in der Erkrankung im Kindesalter als langsam. Aus diesem Grund wurden vor allem diese Patienten früher, bevor es ein flächendeckendes Neugeborenen-Screening gab, meist erst im Jugendlichen- oder sogar im jungen Erwachsenenalter diagnostiziert, also dann, wenn bereits genug Schäden akkumuliert waren und die Patienten aufgrund von ungeklärten Lungenentzündungen, sinonasalen Problemen, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen meist schon eine Odyssee von Arztbesuchen hinter sich hatten. Irgendwann kamen sie in ein CF-Zentrum, also zystisches Fibrose-Zentrum, und wurden dort diagnostiziert. Diese langsame Progression im Kindesalter darf nicht dazu führen, dass man diese R117H-Mutation als milde oder blande einstuft und sehenden Auges wartet, bis Unheil eintritt, um dann zu handeln. Gerade deshalb werden die Kinder mit dieser Mutation heute nach denselben Therapiestandards behandelt wie alle anderen Kinder mit Mukoviszidose.

Das bringt uns zu der zweiten Frage: Sind die Therapieziele der frühen Therapie bei Mukoviszidose bei diesen Patienten mit dieser speziellen R117H-Mutation anders als bei allen anderen Mukoviszidose-Patienten? Auch hier lautet die Antwort: Nein. Diese Patienten erhalten genauso Mukolytika, Inhalationen, Antibiotika, Physiotherapie. Diese Dinge macht man zum Beispiel, um die Lunge möglichst lange zu schützen, wohl wissend, dass keine dieser Interventionen das Fortschreiten der Erkrankung in der Lunge aufhält, geschweige denn die Manifestation in anderen Organen wie der Bauchspeicheldrüse adressiert. Das Therapieziel bei Mukoviszidose ist – und das ist völlig unabhängig vom Genotyp – das Verhindern von Schäden durch die Progression der Erkrankung. Somit ist es logisch und auch wichtig, die Behandlung mit Ivacaftor so früh wie möglich zu beginnen; denn das Therapieziel ist bei R117H das Gleiche wie zum Beispiel bei Patienten mit anderen Genmutationen, für die Ivacaftor neuerdings bereits ab dem vierten Lebensmonat zugelassen ist.

Sie müssen sich die Wirkung von Ivacaftor wie eine Art Holzkeil vorstellen, den man unter eine zufallende Tür steckt: Der Kanal wird durch die Bindung von Ivacaftor im offenen Zustand gehalten. Somit adressiert Ivacaftor also den zugrundeliegenden Krankheitsmechanismus in allen betroffenen Organen, nicht nur in der Lunge. Daraus leitet sich der therapeutische Zusatznutzen – die dritte Frage, die ich ansprechen will – von Ivacaftor bei Kindern mit R117H-Mutation ab. Gerade angesichts des progredienten Verlaufs der Erkrankung macht zusätzlich

zu den von uns vorgelegten Daten bei Kindern mit R117H auch ein Evidenztransfer in diesem Kontext Sinn, und die Zulassungsbehörde hat diesen anerkannt, und zwar aus folgenden Gründen: Bei Erwachsenen sehen wir unter der Ivacaftor-Behandlung in Bezug auf Lungenfunktion und Lebensqualität deutliche Verbesserungen. Bei Kindern sowie bei Erwachsenen sehen wir gleichgerichtete, deutliche und signifikante Senkungen des Schweißchlorids, eben dieses Parameters, der die Wirksamkeit am CFTR-Kanal belegt und vom Alter der Patienten völlig unabhängig ist. Es handelt sich also um das gleiche Wirkprinzip bei gleicher zugrundeliegender Mutation und entsprechend gleicher Pathobiochemie, nur dass wir hier zu einem früheren Zeitpunkt der Progression hineinschauen.

Wir wissen, wohin diese Patienten steuern, wenn wir den zugrundeliegenden Defekt nicht adressieren, die Funktion des Kanals nicht verbessern und somit die Progression nicht bremsen; denn ohne Ivacaftor im Kindesalter werden bei diesen Patienten Schäden akkumulieren und unweigerlich im weiteren Verlauf der Erkrankung zu deutlichen Lungenschäden führen. Wenn ein gewisser Punkt der Schäden erreicht ist, beginnt ein deutlicher Abfall der Lungenfunktion, und dieser ist dann genauso schnell, also mit der gleichen Dynamik und Geschwindigkeit, wie bei den Patienten mit den sogenannten schweren Mutationen, die Sie heute schon gehört haben, die F508del-Mutation. Diese Kurven laufen dann parallel. Die Lunge vernarbt. Auch diese Patienten sind zunehmend eingeschränkt, sie haben Exazerbationen, sie haben Verdauungsprobleme, und auch die R117H-Patienten sterben deutlich früher als die Allgemeinbevölkerung, im Median um die 50 Jahre.

Für den Evidenztransfer ist auch das Sicherheitsprofil wichtig, und das Sicherheitsprofil von Ivacaftor ist unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation. Das heißt, wir können jetzt aus Erfahrungen schöpfen. In der Zwischenzeit ist das Sicherheitsprofil von Ivacaftor sowohl als Monotherapie als auch als Bestandteil aller verfügbaren CFTR-Modulatoren bestens beschrieben, auch bei ganz kleinen Patienten mit Mukoviszidose. Hier liegt, wie schon gesagt, seit letzter Woche eine Zulassung ab dem vierten Lebensmonat vor, und im April haben wir uns über die Therapie ab dem sechsten Lebensmonat unterhalten. Das Bremsen der Progression ist der größte Zusatznutzen von Ivacaftor, auch bei Kindern mit Mukoviszidose und bei Kindern mit R117H. Es ist der gleiche wie bei den Säuglingen und Kleinkindern mit Genmutation; denn letztendlich ist Mukoviszidose Mukoviszidose.

Meine Damen und Herren, wir haben heute die Möglichkeit, die Cassandra-Rufe, wenn man so will, nicht nur zu hören, sondern frühzeitig zu reagieren und müssen nicht erst warten, bis den Patienten Unheil widerfährt, bevor wir anfangen zu therapieren. Wir haben heute schon die Möglichkeit, einen hochwirksamen CFTR-Modulator zu geben und so die Progression der Erkrankung zu bremsen, um den Patienten ein möglichst langes und normales Leben zu ermöglichen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Patchev, Frau Schmeding. – Ich möchte bei dem anknüpfen, was Sie gesagt haben, Herr Dr. Patchev. Frage an die Kliniker, namentlich an Herrn Dr. Eickmeier – Herr Schwarz ist, glaube ich, noch immer nicht im Chat – : Herr Eickmeier, erste Frage: Gibt es Besonderheiten im Verlauf der Erkrankung einschließlich der Symptomatik bei Patienten wie Vorliegen einer R117H-Mutation in dem hier zu Rede stehenden Alter im Vergleich zu erwachsenen Patienten in dieser Mutation? Herr Patchev war darauf indirekt eingegangen.

Die zweite Frage, auch das war gerade Gegenstand des Wortbeitrages von Herrn Patchev: In der vom pU vorgelegten RCT haben wir im Ivacaftor-Arm für die Kinder ab sechs Jahre und

Jugendliche keine signifikanten Veränderungen patientenrelevanter Endpunkte gegenüber BSC gesehen. Ist in diesem Alter bei Vorliegen einer R117H-Mutation überhaupt mit solchen Manifestationen der Erkrankung zu rechnen, sodass es Unterschiede geben könnte, die in klinischen Studien gezeigt werden? Herr Patchev hat gesagt, wir sind in der Situation, dass wir nicht abwarten müssen, bis es zu massiven Manifestationen der Erkrankung kommt, sondern wir könnten relativ früh im Progress und sonstige Dinge vermeiden. Wie sieht das praktisch in der Verlaufsbetrachtung aus? Vielleicht können Sie ein paar Takte dazu sagen, Herr Dr. Eickmeier.

Herr Dr. Eickmeier (AGAM und DGP): Vielen Dank für die Einladung. Ich freue mich, heute hier dabei zu sein. – Ich bin Oberarzt am Universitätsklinikum Frankfurt, Pädiatrie, und in der Tat sehe ich viele Patienten mit Mukoviszidose. Wir haben über 250 Patienten, das ist wirklich ein großes Zentrum. Ich bin Mitglied im Vorstand der Ärztegemeinschaft Mukoviszidose und auch im Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose.

Ich kann Herrn Patchev nur beipflichten, Patienten mit Mukoviszidose, je genauer wir hinschauen, desto mehr finden wir. Das finden wir vielleicht nicht in Bezug auf die Lungenfunktion. Wenn man eine Lungenfunktion bei einem Vierjährigen macht, der nicht drei oder sechs Sekunden ausatmet, dann übersehen wir viele Pathologien. Aber wir haben gelernt, besonders auch die Arbeitsgruppe von Marcus Meinhardt, und dass in den letzten Jahren sehr schön vorangetrieben: Je genauer man mit MRT, mit Gasauswaschmethoden hinschaut, desto mehr sehen wir bei unseren Patienten und auch bei den Patienten mit R117H. Also, man kann nicht sagen, das ist eine niedrig maligne Mutation; da finden wir keine Veränderung, besonders auch vor dem Hintergrund, weil sich nicht alles im Rahmen dieser Mutationen abspielt. Die Mutation ist nur ein Faktor, Umweltfaktoren, wo unsere Patienten leben, aber auch epigenetische Faktoren sind besonders entscheidend.

In der klinischen Routine kann ich sagen: R117H ist sicherlich nicht die Masse meiner Patienten, von den 250 Patienten betreue ich jetzt drei Patienten mit R117H. Da ist ein junger Patient mit sieben Jahren dabei, der häufig pulmonale Exazerbationen hatte, der sich häufig im Jahr verschlechtert hat und verschleimten Husten gehabt hat. Wir haben dann einen Antrag an die Krankenkasse gestellt, es ging über den MDK, die haben das probeweise genehmigt. Seitdem er das Medikament bekommt, hat er keine pulmonalen Exazerbationen mehr. Das heißt, Ivacaftor Kalydeco korrigiert wirklich diesen Defekt. Das ist ein Patient, der R117H hat. Wenn man genau hinschaut, hat er einen Migrationshintergrund. Er kommt mit seiner Familie aus Irland und hat eine zweite Mutation auf dem gleichen Allel mit 5C. Das bedingt natürlich, dass er mit seiner R117H-Mutation auch schwerer krank ist.

Aber es gibt auch Patienten, die auf dem zweiten Allel nicht 5C haben. Die werden vielleicht etwas älter und haben dann ihren Pseudomonas, und das ist genau das, was Herr Patchev gesagt hat: Das wollen wir verhindern. Wir wollen Folgebehandlungen verhindern. Wir wollen die Schäden verhindern. Wenn Sie solche Schäden verhindern wollen, müssen Sie eine gute Therapie im frühesten Kindesalter betreiben, und da sind für mich die sechs Jahre schon fast zu spät. Wir wissen, dass Entzündungen und Chloridstörungen bereits in den ersten Lebensmonaten zu einer nachfolgenden Entzündungsreaktion führen und dort eine Schädigung setzen. Von der klinischen Erfahrung her von meinen Patienten, besonders von dem einen Patienten, würde ich sagen, dass die Patienten sehr von der Therapie profitieren. Wenn ich meine Kollegen in Deutschland frage, die vereinzelt Patienten mit R117H haben,

und gerade auch die Erwachsenen-Mediziner, Herr Sutharsan in Bochum, der einen schönen Fallbericht gemacht hat und von einem 45 Jahre alten Patienten schreibt, der richtig, richtig krank war, dann würde ich sagen: Je früher wir die Therapie einleiten, desto besser. Dass Ivacaftor bei R117H wirkt, sehen wir in der klinischen Routine.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eickmeier. – Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Sie haben gerade das Alter von sechs Jahren genannt, für Sie wären sechs Jahre sogar zu spät. Das heißt, das Medikament ist jetzt sogar ab sechs Monaten zugelassen. Ist das der Bereich, ab wann Sie bei dieser R117H-Mutation therapieren würden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eickmeier.

Herr Dr. Eickmeier (AGAM und DGP): Im Einzelfall schon, wenn man hinschaut und Veränderungen sieht. Sie sehen die Veränderungen im Schweißtest. Das heißt, Sie haben eine Chloridsekretionsstörung und können davon ausgehen, dass sich das auch in den Atemwegen niederschlägt. Es mag sein, dass man genügend Restfunktion hat und problemlos bis ins hohe Erwachsenenalter kommt. Das können Sie aber nicht wissen. Da kommt im Winter ein Virusinfekt, eine schwere Influenza-Grippe, das Kind liegt beatmet auf Station und dann summieren sich die Effekte. Dann haben Sie praktisch eine Chloridsekretionsstörung, zusätzlich diesen schweren Virusinfekt, und dann kommen Sie aus diesem Kreislauf – Entzündung und Infektion – nicht mehr heraus. Deshalb bin ich der Meinung, man muss sehr wohl sehr früh behandeln. Man muss das im Einzelfall als Arzt entscheiden. Ich will Ihnen nicht vorenthalten, dass ich mir durchaus bei einigen Patienten, bei denen vielleicht nichts zu finden ist, Lung Clearance-Index, MRT, die keine gehäufte Infektanfälligkeit haben, auf der anderen Seite auch einmal die Nebenwirkungen des Medikamentes anschau und mit den Eltern besprechen muss: Will ich dieses Medikament wirklich einsetzen? Aber zumindest möchte ich als Arzt die Möglichkeit haben, wenn ich es für indiziert halte, dieses Medikament zu verschreiben, weil es effektiv wirkt. Das ist, glaube ich, schon hinreichend gezeigt worden, wobei es schwierig ist, das für die Altersklasse der Säuglinge und Kleinkinder zu zeigen, weil wir keine sehr guten Auslesemethoden haben, Lungenfunktion geht nicht. Eine Studie mit pulmonalen Exazerbationen in der Altersklasse bei den wenigen Patienten zu machen, ist nicht möglich. Deshalb ist man auf solche Einzelreporte, Case Reports, sicher angewiesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Bickel: Ja, ich hätte sonst aber noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, falls sich nicht jemand anderes vor mir gemeldet hat.

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

Frau Bickel: Wenn ich das Dossier und die Nutzenbewertung richtig verstanden habe, gibt es direkt vergleichende Studiendaten aus der Studie 110 zwischen sechs und 18 Jahren. Das ist dieselbe Studie, die Sie für die Erwachsenen vorgelegt haben. Das ist die 110er-Studie, nur jetzt eine andere Alterskohorte. Da die Frage: Sind diese Studiendaten erst jetzt fertig geworden, oder warum ist das nicht damals schon zur Zulassung mit eingereicht worden? Damals gab es schon die Zulassung ab 18 Jahre. Also, warum ist die Zulassung jetzt verzögert

für die ab sechs Monate? Dann die Frage: Gibt es Daten zwischen sechs Monaten und sechs Jahren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. Wer macht das? – Frau Schmeding, bitte.

Frau Schmeding (Vertex): Dann fange ich kurz an, und zwar: Die 110er-Daten lagen bereits bei der Erstzulassung vor. Wenn man sich aber die Stichprobengröße anschaut, erkennt man, dass die Mehrzahl der Patienten ein höheres Alter hat. Insofern waren zum damaligen Zeitpunkt aus der Sicht von Vertex die klinischen Daten noch nicht in genügender Form vorhanden, als dass wir damals die Zulassung für die Patienten ab 18 Jahren eingereicht haben. Wie wir schon in der vorherigen Anhörung und auch jetzt wieder gehört haben, konnten in der Zwischenzeit sehr viele Daten, weitere Daten generiert werden. Das gilt sowohl für den klinischen Alltag als auch für den Versorgungsalltag, und insofern hat es viel Diskussion auch mit den Zulassungsbehörden gegeben. Insofern hat man basierend auf einem jetzt größeren Datensatz die Zulassung für die unter 18-Jährigen angestrebt und entsprechend bekommen. Vielleicht ergänzend: Seit letzter Woche liegt die Zulassung für die Patienten bereits ab vier Monaten vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schmeding. – Jetzt zum zweiten Teil, nämlich der Frage: Gibt es Daten für die Gruppe vier Monate respektive sechs Monate? Frau Bickel hat gesagt bis unter sechs Jahre. – Herr Patchev hat sich gemeldet. Als Erstes Herr Dr. Patchev und als Nächstes Herr Ellis zu dieser Frage. – Herr Patchev.

Herr Dr. Patchev (Vertex): Vielen Dank. – Zu der zweiten Frage: Es liegen Daten aus einer Beobachtungsstudie vor, die von der FDA mandatiert wurde, als das Medikament ab zwei Jahren in den USA zugelassen wurde. Anhand dieser Daten aus der 110er-Studie wurde von der FDA diese Beobachtungsstudie, die 122er-Studie, mandatiert. Zu dem Zeitpunkt konnte man in der Beobachtungsstudie kein direkt vergleichendes Design machen. Da hat man sich die letzten drei Jahre angeschaut, bevor die Kinder mit der Therapie begonnen haben, und die drei Jahre danach. Da haben wir die Patienten ab zwei Jahren. Für Patienten zwischen sechs Monaten und kleiner zwei Jahre liegen keine systematisch gesammelten Daten vor. Diese sind aus unserer Sicht nicht zwingend notwendig, weil wir bereits mit den vorgelegten Daten und dem, was wir von den Klinikern gehört haben, und zum ersten Mal einen Zusatznutzen auf eine junge Population übertragen können, weil wir wissen, dass das Medikament an dem zugrundeliegenden Defekt kausal wirkt und wir, wenn wir früh genug anfangen, die Möglichkeit haben, die Schäden zu vermeiden. Das sehen wir teilweise in den Daten aus der Beobachtungsstudie, wo zum Beispiel die Lungenfunktion stabil bleibt, wo die Kinder dann weniger Exazerbationen haben. Sie haben zwar per se weniger in der aktuellen Situation, also junges Alter und diese vermeintlich langsam progredierende Mutation, aber es sind trotzdem eindeutig weniger Exazerbationen. Von daher denken wir, auch angesichts dessen, was Frau Schmeding gesagt hat, dass wir eine Zulassung bei zwei anderen Mutationen, aber Kinder mit Mukoviszidose – – Weil wir das Sicherheitsprofil aus diesen Studien und auch aus dem Versorgungsalltag sehr gut kennen, ist es möglich und angebracht – das hat die EMA dann auch getan – quasi zu extrapolieren und auf die Patienten auch unter zwei Jahren zu extrapolieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Patchev. – Herr Ellis hat seine Wortmeldung zurückgenommen. Dann wäre Frau Biester, IQWiG, dran. Frau Biester, bitte.

Frau Biester: Vielen Dank. – Ich würde es gern ein wenig sortieren, weil für mich jetzt so viel in einen Topf geschmissen wird. Die ganze Zeit wurde sich darauf bezogen, dass man möglichst früh anfangen muss, zu behandeln. Das kann ich nachvollziehen. Ich finde es persönlich sehr gut, dass es Medikamente gibt, die bei Kindern zugelassen sind. Ich würde es dennoch gerne trennen: Zulassung und früher Behandlungsbeginn und das Ziel, warum wir hier sitzen. Wir sitzen hier wegen der Zusatznutzenbewertung. Dass früh begonnen werden muss, zu behandeln oder dass es hilfreich ist, wie Herr Eickmeier das beschrieben hat, Alternativen zur Therapie zu haben, ist heute hier nicht das Thema. Mir sind zwei, drei Aussagen ein wenig zu einfach: Mukoviszidose ist Mukoviszidose, das finde ich wirklich zu vereinfacht aus allem, was wir in den Anhörungen bisher gehört haben. Ich finde auch die Aussage nicht adäquat, dass vergleichende Daten nicht benötigt werden, weil das alles kausal wirkt. Auch Kinder haben ein Anrecht auf gescheiterte Daten und Studien. Wie Herr Eickmeier beschrieben hat, braucht er scheinbar – und das kann ich sehr gut nachvollziehen – genau diese Informationen, um in die Abwägung zu gehen: Gibt man jemandem ein Medikament oder das andere Medikament? Welche Nebenwirkungen sind davon betroffen? Dass die Kinder und ältere Personen in unterschiedlichen Krankheitsstadien sind, kann sich genau darauf auswirken, welche Nebenwirkungen auftreten und welche Art von Zusatznutzen zu Vergleichsbehandlungen auftritt. Deshalb muss man das untersuchen.

Ich würde gerne auf die vom pU vorgelegten Daten zu sprechen kommen, die bisher in den Ausführungen keine Rolle gespielt haben. Es ist eine Studie vorgelegt worden, die wir schon in anderen Verfahren für Erwachsene herangezogen haben, die im Mittel circa 40 Jahre alt waren, also deutlich älter als die Kinder, um die es jetzt geht. Wir haben uns die Daten angeschaut und sehen bei den Erwachsenen und den Kindern gegenläufige Effekte, auch statistisch signifikant und auch beim FEV₁, der vom Hersteller und in anderen Anhörungen immer herangezogen wird. Es ist datengestützt, dass die Kinder und die Erwachsenen scheinbar unterschiedlich reagieren. Vielleicht kann sich der pU hierzu äußern, wie er das einordnet. Dazu habe ich noch nichts gehört.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ellis bitte vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Ellis (Vertex): Guten Tag! – Das waren jetzt einige Fragen. Was den Therapieeffekt in den Beobachtungsstudien angeht, können wir den nicht zeigen; das sind keine vergleichenden Daten, und deshalb sagen wir, dass wir schon wissen, dass Ivacaftor bei den Erwachsenen wirkt. Das ist das Entscheidende. Was wir hier im Prinzip sehen, ist, dass es bei dieser Mutation anhand dieser Daten nicht anders aussieht als bei den anderen Mutationen. Das ist das Entscheidende an den Daten.

Zu Ihrer zweiten Frage: Sie haben das forcierte 1-Sekunden-Volumen bei den Kindern angesprochen. Zunächst einmal ist das Ergebnis nicht klinisch relevant, was wir da sehen. Das ist übrigens anders als bei den erwachsenen Patienten in derselben Studie, wo wir bei der Lungenfunktion einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Ivacaftor gesehen haben. Was die Kinder angeht, sollte man das aus statistischer Sicht nicht überbewerten, weil das ein isoliertes Ergebnis ist. Wir wissen, dass, auch wenn kein Effekt vorliegt, in 5 Prozent der Fälle entsprechende p-Werte vorliegen. Das ist einfach eine

statistische Notwendigkeit. Das heißt, man muss da immer vorsichtig sein und hinterfragen: Ist das Ergebnis biologisch plausibel, ist es medizinisch plausibel? Und das ist es nicht. Insbesondere wissen wir, dass das forcierte 1-Sekunden-Volumen bei Kindern mit zystischer Fibrose eigentlich keine besondere Aussagekraft hat, weil der Parameter nicht sensitiv genug ist, um die Schädigung der Lunge im frühen Krankheitsstadium feststellen zu können. Insofern sollten wir das, was Sie ansprechen, nicht als echten Effekt betrachten, sondern eher als zufällige Schwankung, die noch dazu im irrelevanten Bereich liegt. Ich will nur sagen: Trotzdem heißt das aber nicht, dass bei den Kindern noch keine Schäden der Lunge vorliegen. Wir können die nur anhand des Lungenvolumens noch nicht erkennen. Aber die treten durchaus schon in so frühen Jahren auf. Das ist einer der Gründe, warum es so wichtig ist, dem frühzeitig mit einer kausalen Therapie entgegenzuwirken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ellis. – Frau Biester, ist damit Ihre Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Biester: Nein, beantwortet ist sie nicht. Ich finde, dass Herr Ellis eher drumherum geredet und sich nicht wirklich zu den gegenläufigen Effekten geäußert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Deshalb frage ich noch einmal.

Frau Biester: Genau. – Ich finde es verwunderlich, dass Sie den FEV1 auf einmal doch nicht für so relevant halten. In anderen Anhörungen haben wir das von Ihnen anders gehört. Nein, das löst sich für mich nicht auf. Dass Ivacaftor wirkt, ist eine Frage, die die Zulassung zu beantworten hat; das ist nicht das, warum wir hier sitzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann habe ich jetzt noch mal Frau Schmeding und Herrn Patchev dazu. – Frau Schmeding, bitte.

Frau Schmeding (Vertex): Was ich ergänzen oder klarstellen wollte, ist, dass wir auch das Thema Evidenztransfer anführen, aber nichtsdestotrotz – und ich denke, das ist hervorzuheben –, dass wir für die sehr jungen Patienten und für die Patienten bis zu vier Monaten Daten generieren, das heißt, wir sammeln hier ganz klar Daten. Was aber nicht vergessen werden darf, ist, dass wir von einer seltenen Erkrankung sprechen, und wie ich vorhin ausführte, dass im Schnitt ein Patient mit einer R117H-Mutation oder ein Säugling zur Welt kommt, das heißt, dass hier eine Grundlage da sein muss, auf der wir Daten generieren können. Auch nicht vergessen werden darf, dass wir von einem Krankheitskontinuum sprechen. Das heißt, damit erklärt sich, je früher therapiert werden kann, desto besser kann die Krankheitssuppression verlangsamt werden. Ich denke, es ist ganz wichtig, das zu berücksichtigen. Natürlich sind die Schäden in den jungen Jahren noch nicht so da, dass man sie nicht so messen kann bzw. die Symptome, die sich daraus entwickeln. Aber der Organschaden ist durch die angeborene Erkrankung auf jeden Fall präsent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schmeding. – Frau Biester dazu und dann Herr Patchev.

Frau Biester: Vielen Dank. – Frau Schmeding, weil Sie meinten, dass Sie Daten sammeln auch bei den sehr kleinen Kindern: Sind das vergleichende Daten oder sind das Daten, wo wir dann eigentlich wieder vor dem gleichen Problem stehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schmeding, bitte.

Frau Schmeding (Vertex): Da die Sicherheit, insbesondere bei den kleinen Patienten im Fokus ist, weil wir davon ausgehen können, dass Sicherheit und Wirksamkeit entsprechend mutationsunabhängig bzw. altersunabhängig sind, sind hier hauptsächlich die Sicherheitsdaten im Fokus. Insofern sprechen wir von einer ... (akustisch unverständlich).

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

Herr Dr. Patchev (Vertex): Ich wollte noch auf die Anmerkung von Frau Biester bezüglich des FEV1 eingehen. Wir haben hier schon oft besprochen, dass der FEV1 ein Parameter ist, der eher die Obstruktion in den kleineren Atemwegen reflektiert. Entgegen ist die Mukoviszidose eine Erkrankung, die in den Lungenbläschen, also in den feinsten Atemwegen beginnt. Dementsprechend dauert es eine gewisse Zeit. Man muss genug Schaden akkumulieren, bis der FEV1-Test sensitiv genug wird, um sinnvolle Ergebnisse zu zeigen. Wir haben deshalb in diesem Rahmen schon einen anderen Parameter diskutiert, den Lung Clearance-Index, also den Atemauswaschtest, den Herr Eickmeier genannt hat. Vor allem für die Gruppe der Sechs- bis Elfjährigen und der Zwei- bis Fünfjährigen ist das der Test, mit dem man diese frühen Veränderungen in der Lunge, was die Funktion angeht, nachweisen kann, und eben Bildgebung. Der FEV1 ist in dieser Altersstufe bzw. bei Patienten, die noch nicht so deutlich erkrankt sind, nicht sensitiv genug. Wenn Sie sich die Baseline dieser Patienten anschauen – das ist das Tückische an dem Ganzen –: Die sind alle im hochnormalen Bereich. Die schwanken alle zwischen 85 und 120, was den FEV1 als Prozent vom Soll angeht. Das heißt, die wirken in der Spirometrie gesund und sind es trotzdem nicht. Wenn Sie sich die Anamnesedaten dieser Patienten in der Studie anschauen, die haben in der Anamnese alle eine CF-Lungenerkrankung. Die haben teilweise Exazerbationen und all diese Dinge, die Herr Eickmeier aufgezählt hat.

Ich will nur sagen: Wir haben nicht gesagt, der FEV1 ist schlecht, sondern der FEV1 ist in dieser Konstellation, in der wir jetzt sind, nicht sensitiv genug. Ich kann schon antizipieren, welche Frage als Nächstes kommt: Warum haben wir den LCI nicht? Diese Studie ist aus dem Jahr 2012. Zu dem Zeitpunkt war der LCI in dem Setting, das zulassungsrelevant hätte sein können, nicht validiert und akzeptiert genug. Das kam erst später. Das erste Mal haben wir das im Kontext Orkambi diskutiert. Deshalb liegen uns leider LCI-Daten nicht vor. Wir sagen nicht, FEV1 ist schlecht, sondern FEV1 ist in dieser speziellen Situation, in der wir sind, einfach nicht sensitiv genug. Deshalb müssen wir auf andere Dinge ausweichen, wie zum Beispiel Schweißchlorid, wo wir wie bei den Erwachsenen einen sehr deutlichen und sehr signifikanten Effekt hinsichtlich einer Verbesserung der CFTR-Funktion, hinsichtlich kausaler Wirksamkeit zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frage damit beantwortet oder Nachfrage?

Frau Biester: Ich glaube nicht, dass das jetzt weiterführt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Keine. – PatV? Bänke? Keine. – Wenn es keine Fragen mehr gibt, würde ich dem pU die Möglichkeit geben, genau wie eben die letzten 45 Minuten aus seiner Sicht zusammenzufassen, und dann können wir die Anhörung

beenden. Das macht wieder Frau Schmeding. Bitte schön, Frau Schmeding, Sie haben das Wort.

Frau Schmeding (Vertex): Vielen Dank. – Ich möchte kurz zusammenfassen, was wir gehört haben. Ich glaube, es ist wichtig, noch einmal zu betonen, dass wir von einer angeborenen Erkrankung sprechen, die lebensverkürzend ist und verschiedene Organe des Körpers betrifft. Das heißt diese körperlichen Funktionen der Patienten sind bereits im Mutterleib eingeschränkt und das unabhängig von der Mutation. Sie verschlechtern sich immer weiter, folglich ist das mittlere Sterbealter dieser Patienten gegenüber der allgemeinen Bevölkerung deutlich verringert. Umso wichtiger ist es – und das ist das Ziel der Therapie –, frühestmöglich zu beginn, diese Krankheitsprogression zu bremsen. Da setzen die CFTR-Modulatoren an. Wir haben sowohl von Ivacaftor als auch von Tezacaftor-Ivacaftor gehört, die beide bereits sehr lange auf dem Markt verfügbar sind und eindruckliche positive Ergebnisse sowohl hinsichtlich Wirksamkeit als auch Sicherheit gezeigt haben, und das unabhängig von der Mutation und der Altersgruppe. Von daher sind wir davon überzeugt, dass der Einsatz der Kausalwirkung der CFTR-Modulatoren möglichst früh im Leben aller CF-Patienten dazu beitragen kann, die Krankheitsprogression zu bremsen, damit den Gesundheitszustand stabil zu halten, um entsprechend langfristig im Gesundheitszustand die Lebensqualität zu verbessern. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Schmeding. – Herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden und unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das, was diskutiert worden ist, selbstverständlich zu wägen haben und in unsere Entscheidung einbeziehen. Dann beenden wir diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:45 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: 2020-B-116-z Ivacaftor

Stand: Juni 2020

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

Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Ggf. Ernährungsbezogene Maßnahmen, Unterstützung der Atemfunktion, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL)
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Änderung der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln nach § 35a SGB V - D-431, sowie D-476 bis D-481 Ivacaftor (nAWG; vsl. Beschluss am 20.02.2020) - D-432 Lumacaftor/Ivacaftor (Beschluss am 15.08.2019) - D-408 Tezacaftor/Ivacaftor (Beschluss vom 16.05.2019) - D-339 Lumacaftor/Ivacaftor (nAGW; Beschluss vom 02.08.2018) - D-204 Lumacaftor/Ivacaftor (Beschluss vom 02.06.2016) - D-200 Ivacaftor (nAWG; Beschluss vom 02.06.2016) - D-133 Ivacaftor (nAWG; Beschluss vom 19.02.2015) - D-034 Ivacaftor (Beschluss vom 07.02.2013)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor R07AX02 Kalydeco®	Neues Anwendungsgebiet laut positive opinion: Kalydeco tablets are indicated for the treatment of adults, adolescents, and children aged 6 years and older and weighing 25 kg or more with cystic fibrosis (CF) who have an R117H CFTR mutation or one of the following gating (class III) mutations in the CFTR gene: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N or S549R (see sections 4.4 and 5.1). Kalydeco tablets are also indicated for the treatment of adults, adolescents, and children aged 18 years and older and weighing 25 kg or more with cystic fibrosis (CF) who have an R117H mutation in the CFTR gene (see sections 4.4 and 5.1). Kalydeco granules are indicated for the treatment of infants aged at least 6 months, toddlers and children weighing 5 kg to less than 25 kg with cystic fibrosis (CF) who have an R117H CFTR mutation or one of the following gating (class III) mutations in the CFTR gene: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N or S549R (see sections 4.4 and 5.1).
CFTR-Modulatoren	
Lumacaftor/ Ivacaftor R07AX30 Orkambi®	Lumacaftor/Ivacaftor ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. (FI Stand: 01/2019)
Tezacaftor/ Ivacaftor R07AX31 Symkevi®	Ivacaftor/Tezacaftor wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T. (FI Stand: 02/2019)
Antibiotika	
Ceftazidim J01DD02 Generisch	Ceftazidim wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern inklusive Neugeborenen (von Geburt an) bei Infektionen die untenstehend aufgelistet sind: - Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	Bei der Wahl von Ceftazidim sollte sein antibakterielles Spektrum berücksichtigt werden, welches hauptsächlich auf aerobe Gramnegative Bakterien limitiert ist. Ceftazidim sollte gemeinsam mit anderen antibakteriellen Substanzen angewendet werden, wenn die mögliche Bandbreite der verursachenden Bakterien nicht vom Wirkspektrum von Ceftazidim abgedeckt wird. Offizielle Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Arzneimitteln sollten berücksichtigt werden. (FI Ceftazidim Kabi Stand: 08/2015)
Aztreonam J01DF01 Cayston®	Aztreonam wird angewendet zur suppressiven Behandlung chronischer Lungeninfektionen durch Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit Mukoviszidose (zystischer Fibrose, CF) ab einem Alter von 6 Jahren. Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. (FI Stand: 04/2019)
Ciprofloxacin J01MA02 Generisch	Ciprofloxacin ist indiziert für die Behandlung der folgenden Infektionen. Vor Beginn der Behandlung müssen die vorliegenden Informationen zu Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin besonders berücksichtigt werden. Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Erwachsene: Untere Atemwegsinfektionen verursacht durch Gramnegative Bakterien: - Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose oder bei Bronchiektasien Kinder und Jugendliche: Durch Pseudomonas aeruginosa verursachte bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose Die Behandlung sollte nur von einem in der Behandlung von zystischer Fibrose und/oder von schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen erfahrenen Arzt initiiert werden. (FI Ciprobay® Stand: 01/2019)
Levofloxacin J01MA12 Generisch	Levofloxacin ist zur Behandlung von chronischen Infektionen der Lunge durch Pseudomonas aeruginosa bei erwachsenen Patienten mit zystischer Fibrose (cystic fibrosis [CF], Mukoviszidose) angezeigt. Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. (FI Quinsair® Stand: 02/2019)
Colistimethat J01XB01 Generisch	ColistiFlex ist bei erwachsenen Patienten und Kindern mit zystischer Fibrose zur Behandlung chronischer pulmonaler Infekte indiziert, die durch Pseudomonas aeruginosa verursacht werden. Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten. (FI ColistiFlex® Stand: 08/2017)
Meronem J01D H02 Meronem®	Meronem ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 3 Monaten: - Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose [...] Für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten die offiziellen Leitlinien beachtet werden. (FI Stand: 08/2019)
Tobramycin J01GB01 Generisch	Zur Behandlung chronischer Infektionen der Lunge mit Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit Mukoviszidose ab einem Alter von 6 Jahren. Bramitob ist für die inhalative Anwendung bestimmt und nicht für eine parenterale Anwendung geeignet. Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten. Die Therapie sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Mukoviszidose eingeleitet werden. (FI Bramitob® Stand: 03/2019)
Sekretolytische Therapie	
Dornase alfa R05CB13 Pulmozyme®	Dornase alfa ist angezeigt zur Behandlung der cystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Patienten, die älter als 5 Jahre sind und deren forcierte Vitalkapazität (FVC) mehr als 40 % des Normalwertes beträgt. (FI Stand: 04/2017)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Mannitol R05CB16 Bronchitol®	Mannitol wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Erwachsenen ab 18 Jahren zusätzlich zum besten Therapiestandard. (FI Stand: 04/2019)
Carbocistein R05CB03 Transbronchin® Kapseln	Zur begleitenden Behandlung bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und Schleimtransport einhergehen. Aus FI 4.2. Dosierung nur für Erwachsene und Jugendliche ab dem 13. Lebensjahr. (FI Stand: 08/2006)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen Stand: 10/2019

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-116-z (Ivacaftor)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 25. Februar 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews	15
3.3 Systematische Reviews.....	44
3.4 Leitlinien.....	50
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	62
Referenzen	64

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event (Unerwünschtes Ereignis)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CF	cystic fibrosis (zystische Fibrose)
CFQ-R	Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
EP	Endpunkt
FEV1	Forced expiratory volume at one second
FVC	forced vital capacity
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LCI	lung clearance index
LFT	liver function tests
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PEx	Pulmonary exacerbations
ppFEV1	percent-predicted forced expiratory volume in one second
QoL	Quality of Life
rhDNase	recombinant human deoxyribonuclease I (Dornase alfa)
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Indikation für die Synopse: Zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose)

Hinweis zur Synopse: Systematische Übersichtsarbeiten zur Physiotherapie und Ernährungstherapie wurden nicht eingeschlossen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation zystische Fibrose durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 23.10.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 535 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 25 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

G-BA, 2020 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). Vom 20. Februar 2020.

Anwendungsgebiet

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 10. Oktober 2018): Kalydeco-Tabletten werden ferner angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg-Tabletten zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind: Lumacaftor/Ivacaftor

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor:

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2020 [4].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation). Vom 20. Februar 2020.

Anwendungsgebiet

„Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).“

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose bei Patienten ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen die Gating-Mutation G551D im CFTR-Gen vorliegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Patienten mit zystischer Fibrose mit einer G511D-Mutation im CFTR-Gen im Alter von 6 bis 11 Jahren:

- Best-Supportive-Care

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

b) Patienten mit zystischer Fibrose mit einer G511D-Mutation im CFTR-Gen ab 12 Jahren:

- Best-Supportive-Care

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

a) Patienten mit zystischer Fibrose mit einer G511D-Mutation im CFTR-Gen im Alter von 6 bis 11 Jahren:

- Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

b) Patienten mit zystischer Fibrose mit einer G511D-Mutation im CFTR-Gen ab 12 Jahren:

- Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

G-BA, 2020 [5].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen). Vom 20. Februar 2020.

Anwendungsgebiet

„Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).“

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose bei Patienten ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, bei denen eine der folgenden Gating-Mutationen im CFTR-Gen vorliegt: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (nicht G551D-Mutation).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patienten mit zystischer Fibrose ab 6 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R:

- Best-Supportive-Care

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

G-BA, 2020 [6].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation). Vom 20. Februar 2020.

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR- Gen vorliegt Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2020 [7].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren). Vom 20. Februar 2020.

Anwendungsgebiet

Ivacaftor wird angewendet zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTRGen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R:

- Best-Supportive-Care

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

G-BA, 2020 [1].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12 - < 24 Monate). Vom 20. Februar 2020.

Anwendungsgebiet

Ivacaftor wird angewendet zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- Best-Supportive-Care

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

G-BA, 2020 [2].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)). Vom 20. Februar 2020.

Anwendungsgebiet

Kalydeco-Tabletten werden ferner angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg-Tabletten zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- Best-Supportive-Care

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [8].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre), vom 15. August 2019.

Anwendungsgebiet

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- Best-Supportive-Care.

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

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

- Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

G-BA, 2019 [14].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2019 - Tezacaftor/Ivacaftor.

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

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

- Ausmaß des Zusatznutzens: beträchtlicher Zusatznutzen

b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q,

A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

- Ausmaß des Zusatznutzens: geringer Zusatznutzen

G-BA, 2018 [12].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

G-BA, 2016 [13].

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

Anwendungsgebiet

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

Vergleichstherapie

Best supportive care (BSC)

Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

G-BA, 2018 [9].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL): zuletzt geändert am 21. September 2017; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 23.11.2017 B1, in Kraft getreten am 1. Januar 2018.

H. Ernährungstherapie

§ 42 Grundlagen

(1) Ernährungstherapie im Sinne dieser Richtlinie ist ein verordnungsfähiges Heilmittel, das sich auf die ernährungstherapeutische Behandlung seltener angeborener Stoffwechselerkrankungen oder Mukoviszidose (Cystische Fibrose – CF) richtet, wenn sie als medizinische Maßnahme (gegebenenfalls in Kombination mit anderen Maßnahmen) zwingend erforderlich ist, da ansonsten schwere geistige oder körperliche Beeinträchtigungen oder Tod drohen. Die Ernährungstherapie nach Satz 1 ist Teil des ärztlichen Behandlungsplans und umfasst insbesondere die Beratung zur Auswahl und Zubereitung natürlicher Nahrungsmittel und zu krankheitsspezifischen Diäten sowie die Erstellung und Ergänzung eines Ernährungsplans.

G-BA, 2018 [10].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL): zuletzt geändert am 21. September 2017; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 23.11.2017 B1, in Kraft getreten am 1. Januar 2018; zweiter Teil Zuordnung der Heilmittel zu Indikationen.

2 Mukoviszidose

Indikation		Ziel der Ernährungstherapie	Heilmittelverordnung im Regelfall	
Diagnosengruppe	Funktionelle/strukturelle Schädigung		Heilmittel	Verordnungsmengen je Diagnose ----- weitere Hinweise
CF Mukoviszidose (Cystische Fibrose)	- kompensierter normaler Ernährungszustand - Gedeihstörung oder Gewichtsverlust - drohende Gedeihstörung oder drohender Gewichtsverlust - Gedeihstörung oder Gewichtsverlust im Zusammenhang mit sonstigen Organmanifestationen/ -Komplikationen • Pankreas • Leber und Gallenwege • Organtransplantation	- Erhalt des Normalgewichts - Vermeidung eines Gewichtsverlustes - Stabilisierung des Ernährungszustandes	Ernährungstherapie	Erst-VO und Folge-VO: • je nach Bedarf für maximal 12 Wochen Frequenzempfehlung: • nach Bedarf In der Ernährungstherapie sind keine behandlungsfreien Intervalle gemäß § 7 Absatz 5 Satz 1 der Richtlinie zu berücksichtigen.

G-BA, 2019 [11].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V; zuletzt geändert am 22. März 2019
(Ergänzung Buchstabe b (Mukoviszidose) mit Beschluss vom 15. Dezember 2016)

2 Behandlungsumfang (jeweils in alphabetischer Reihenfolge)

Zur Diagnostik und Behandlung werden im Allgemeinen folgende Leistungen erbracht:

Diagnostik

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

Behandlung

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

Beratung

- zu Diagnostik und Behandlung
- zu Ernährung
- zu Hilfsmitteln inklusive Anleitung zum Gebrauch
- zu humangenetischen Fragestellungen
- zu Medikamentengabe und Nebenwirkungen
- zu psychosozialen Beratungs- und Betreuungsangeboten
- zu Rehabilitationsangeboten
- zu Sexualität und Familienplanung

- zu sozialen Beratungsangeboten
- zu vorhandenen Selbsthilfeangeboten
- zu Verhalten in Notfallsituationen; die Information kann z. B. mittels eines Notfallausweises erfolgen
- zur Prävention von Infektionen und zur Besiedlung mit pathogenen Keimen (z. B. PSAE, MRSA, Cepacia-Komplex; Aspergillen)

3.2 Cochrane Reviews

Yang C et al., 2018 [25].

Dornase alfa for cystic fibrosis

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Children and adults, of any age, with CF

Intervention:

- Dornase alfa

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Relevant trials were identified from the Group's Cystic Fibrosis Trials Register (compiled from electronic searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (updated each new issue of the Cochrane Library), weekly searches of MEDLINE, a search

of Embase to 1995 and the prospective hand searching of two journals - Pediatric Pulmonology and the Journal of Cystic Fibrosis.), trials database Clinicaltrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform

- Date of the most recent search of the Group's register: 23 April 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 19 RCTs (2565 participants)

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

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

Studienergebnisse:

Dornase alfa vs placebo or no treatment

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

6. Downgraded once for lack of applicability: Amin included children only so results are not applicable to adults (Amin 2011).

7. Downgraded once for imprecision: wide confidence intervals around the effect size due to limited sample size of the trial.

8. Additionally, one study reported an age-adjusted RR of having more than one respiratory exacerbation, but these data were not included in the pooled analysis (McCoy 1996). No significant difference was found between dornase alfa and control.

9. Downgraded once as data from one cross-over trial was analysed as parallel data (Amin 2011), which is a conservative approach.

- Mortality: RR = 1.70 (95% CI 0.70 to 4.14) with 12 deaths in the dornase alfa group and seven deaths in the control group.
- Dornase alfa improved lung function in trials of up to one month duration compared to placebo, mean difference (MD) in forced expiratory volume at one second (FEV₁) per cent (%) predicted 9.51% (95% confidence interval (CI) 0.67 to 18.35).

- FEV1 was significantly better in the dornase alfa group in trials ranging from three months to two years.
- Dornase alfa also decreased the number of participants experiencing pulmonary exacerbations
- Quality of life improved in some trials and was unchanged in others.
- Dornase alfa was well-tolerated and other than voice alteration, RR 1.69 (95% CI 1.2 to 2.39), and rash, RR 2.4 (95% CI 1.16 to 4.99), side effects were not more common than in the control group.

Dornase alfa vs hypertonic saline

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

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

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

Dornase alfa vs Mannitol

Dornase alfa compared with mannitol for cystic fibrosis

Patient or population: Children with cystic fibrosis

Settings: Outpatients

Intervention: Dornase alfa

Comparison: Mannitol

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

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

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

1. In the cross-over trial, 21 participants completed the dornase alfa arm and 23 participants completed the mannitol arm (Minasian 2010).

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

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

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

Dornase alfa vs Dornase alfa and Mannitol

Dornase alfa compared with dornase alfa and mannitol for cystic fibrosis						
Patient or population: Children with cystic fibrosis						
Settings: Outpatients						
Intervention: Dornase alfa						
Comparison: Dornase alfa and Mannitol						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Dornase alfa and man- nitol	Dornase alfa				
Mean absolute change in FEV ₁ (L) at 3 months	See comment	See comment	MD 0.10 (-0.06 to 0.25)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design
Change in quality of life - CFQ-R at 3 months	See comment	See comment	MD 10.61 (0.27 to 20.95)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design
Number of people experiencing exacerbations at 3 months	261 per 1000	143 per 1000 (41 to 501)	RR 0.55 (0.16 to 1.92)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	RR <1 indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design
* Assumed and corresponding risk not calculated lung function and quality of life. Relative effect and 95% CI presented is adjusted for the cross-over design of the study. CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio						
GRADE Working Group grades of evidence						
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.						
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.						
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.						
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.						

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

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

Fazit der Autoren

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

Nevitt SJ et al., 2018 [18].

Inhaled mannitol for cystic fibrosis

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Adults and children with CF

Intervention:

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

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of bias tool

Ergebnisse

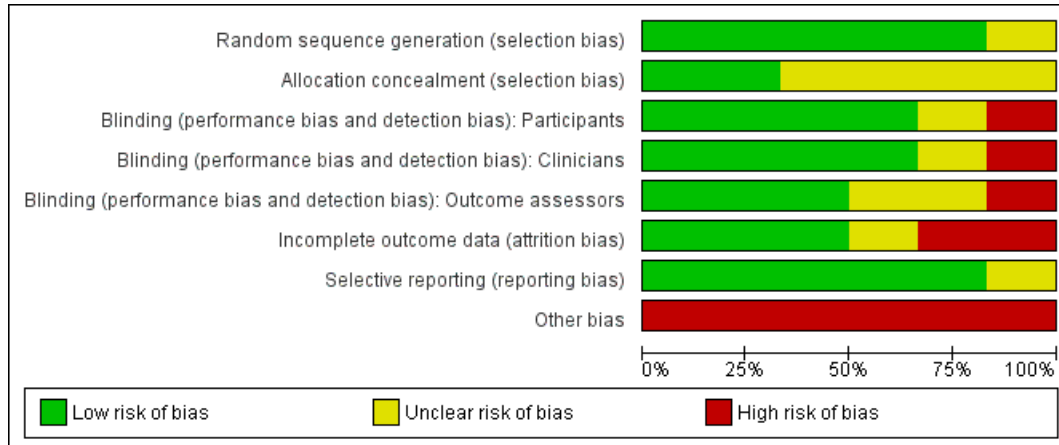
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs

Charakteristika der Population:

- Alter: 6-55 Jahre

Qualität der Studien:



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

Studienergebnisse:

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

400 mg inhaled mannitol compared with 50 mg inhaled mannitol for CF						
Patient or population: adults, children and young people with CF Settings: outpatients Intervention: 400 mg inhaled mannitol Comparison: 50 mg (sub-therapeutic) inhaled mannitol						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	50 mg inhaled mannitol	400 mg inhaled mannitol				
HRQoL - all domains (change from baseline) Scale: age-appropriate versions of the CFQ-R questionnaire Follow-up: up to 6 months	There were no consistent statistically significant differences between treatment groups in changes from baseline for any domains of the CFQ-R at any of the time points for which data were available		NA	324 - 507 participants (variable by domains) 2 studies	⊕⊕○○ low ^{1,2}	
Lung function: FEV₁ mL (change from baseline) Follow-up: up to 6 months, repeated measures	The mean change from baseline in FEV ₁ mL ranged across the 50 mg mannitol groups from 26.0 to 32.5	The mean change from baseline in FEV ₁ mL in the 400 mg mannitol groups was on average 86.5 higher (95% CI 45.2 to 127.9 higher)	NA	600 participants 2 studies	⊕⊕⊕○ moderate ¹	Data provided by mannitol manufacturer Pharmaxis were analysed via a MMRM analysis

Adverse events relating to treatment Scale: mild, moderate, severe and total Follow-up: up to 6 months	The most commonly adverse events reported were cough and haemoptysis (in 5% and 2% of participants respectively)	The most commonly adverse events reported were cough and haemoptysis (in 10% and 5% of participants respectively)	See comment	600 participants 2 studies	⊕⊕⊕○ moderate ¹	We found no statistically significant differences in rates of adverse events related to treatment (of all severities) between treatment groups
---	--	---	-------------	-------------------------------	-------------------------------	--

*For lung function outcomes, the basis for the **assumed risk** is the range of mean values in the control group and the **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

For Health related Quality of Life and Adverse events, the basis of the **assumed risk** and the **corresponding risk** is described in the comments

CF: cystic fibrosis; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version, CI: confidence interval; FEF₂₅₋₇₅: mid-expiratory flow; FEV₁: forced expiratory volume at one second; FVC: forced vital capacity; HRQoL: health-related quality of life; MMRM: mixed model repeated measures; NA: not applicable.

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

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

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

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

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

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

Inhaled mannitol compared with dornase alfa for CF						
Patient or population: children and young people with CF Settings: outpatients Intervention: inhaled mannitol Comparison: dornase alfa						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Dornase alfa	Inhaled mannitol				
HRQoL - all domains (change from baseline) Scale: age-appropriate versions of the CFQ-R questionnaire Follow-up: up to 3 months	No significant differences were found between treatment groups for any domains of the CFQ-R		NA	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ very low ^{1,2,3}	
Lung function: FEV₁ mL (percentage change from baseline) Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 84 (273) mL	The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was -1 (279) mL	MD 2.80% (95% CI: -4.80% to 10.40%).	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ very low ^{1,2}	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*
Adverse events relating to treatment Scale: mild, moderate, severe and total Follow-up: up to 3 months	CF exacerbation was the most commonly reported adverse event (5% of participants)	Cough and CF exacerbation were the most commonly reported adverse events (22% and 17% of participants respectively)	See comment.	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ very low ^{1,2}	Frequencies of adverse events according to severity only were reported, a statistical comparison was not made
*The basis of the assumed risk and the corresponding risk is described in the comments. For lung function outcomes, absolute data was not presented in a format which could be analysed due to the cross-over design of the study, therefore only analyses of percentage change from baseline were included in this review CF: cystic fibrosis; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version; CI: confidence interval; FEF ₂₅₋₇₅ : mid-expiratory flow; FEV ₁ : forced expiratory volume at one second; FVC: forced vital capacity; HRQoL: health-related quality of life; MD: mean difference; NA: not applicable; SD: standard deviation.						
GRADE Working Group grades of evidence High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: we are very uncertain about the estimate.						

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

- Pulmonary exacerbations: no significant difference

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

Inhaled mannitol plus dornase alfa compared with dornase alfa for CF						
Patient or population: children and young people with cystic fibrosis Settings: outpatients Intervention: inhaled mannitol plus dornase alfa Comparison: dornase alfa						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Dornase alfa	Inhaled mannitol plus dornase alfa				
HRQoL - all domains (change from baseline) Scale: age-appropriate versions of the CFQ-R questionnaire Follow-up: up to 3 months	No significant differences were found between treatment groups for any domains of the CFQ-R		NA	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ very low ^{1,2,3}	
Lung function: FEV₁ mL (percentage change from baseline) Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 84 (273) mL	The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was -31 (306) mL	MD -4.30% (95% CI: -14.10% to 5.50%)	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ very low ^{1,2}	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*
Adverse events relating to treatment Scale: mild, moderate, severe and total Follow-up: up to 3 months	CF exacerbation was the most commonly reported adverse event (5% of participants)	Cough and CF exacerbation were the most commonly reported adverse events (9% and 30% of participants respectively)	See comment.	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ very low ^{1,2}	Frequencies of adverse events according to severity only were reported, a statistical comparison was not made
*The basis of the assumed risk and the corresponding risk is described in the comments. For lung function outcomes, absolute data was not presented in a format which could be analysed due to the cross-over design of the study, therefore only analyses of percentage change from baseline were included in this review CF: cystic fibrosis; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version; CI: confidence interval; FEV₂₅₋₇₅: mid-expiratory flow; FEV₁: forced expiratory volume at one second; FVC: forced vital capacity; HRQoL: health-related quality of life; MD: mean difference; NA: not applicable; SD: standard deviation. GRADE Working Group grades of evidence High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: we are very uncertain about the estimate.						

1 Stated that 28 participants were randomised, unclear how many participants dropped out and how many were evaluated for each outcome (evidence downgraded due to incomplete outcome data). Evidence also downgraded due to imprecision, study is known to be underpowered.

2. Evidence downgraded due to indirectness: the participant population included only those with CF who passed the tolerance test and not all potential participants with CF.

3. Evidence downgraded due to indirectness: the CFQ-R tool used in the studies was not designed to assess mucolytics. Also, pooling of the age-appropriate tools may not be valid so results should be interpreted with caution.

- Pulmonary exacerbations: no significant difference

Fazit der Autoren

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

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

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

Southern KW et al., 2018 [22].

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

Fragestellung

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

MethodikPopulation:

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

Intervention:

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

Komparator:

- placebo or another intervention

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

Lumacaftor vs placebo

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

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

Tezacaftor plus Ivacaftor compared with placebo or ivacaftor alone

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

FEV₁ % predicted: relative change from baseline Follow-up: up to 24 weeks	See comment. The mean relative change from baseline in FEV ₁ % predicted in the tezacaftor-ivacaftor group was 6.80% higher (5.30% higher to 8.30% higher) than the placebo group (result from 1 study with 510 individuals)	NA	522 (2 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ^{1,2}	Difference in relative change from baseline calculated by least-squares regression, hence assumed risk not presented The second study (n = 18) showed no statistically significant difference between groups in mean relative change from baseline in FEV ₁ % predicted MD 3.72 (95% CI -7.77 to 15.21).
Adverse events: most commonly occurring events (occurring in at least 10% of participants) Follow-up: up to 24 weeks	The most commonly occurring adverse events in both groups were cough and pulmonary exacerbation There were no statistically significant differences between groups (99% confidence intervals) in the number of participants experiencing cough, pulmonary exacerbation, headache, nasal congestion or nasopharyngitis, increased sputum, haemoptysis, pyrexia, oropharyngeal pain, nausea or fatigue	NA	527 (2 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ^{1,2}	
Time to first pulmonary exacerbation Follow-up: up to 24 weeks	The hazard ratio for pulmonary exacerbation in the tezacaftor plus-ivacaftor group, as compared with the placebo group was 0.64 (95% CI 0.46 to 0.89)	NA	504 (1 study)	⊕⊕⊕○ moderate ^{1,2}	A hazard ratio below 1 favours the tezacaftor-ivacaftor group

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

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

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

Kommentare zum Review

- Mutationsstatus in einigen der eingeschlossenen Studien ist nicht F508del homozygot.

Wark P et al., 2018 [23].

Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

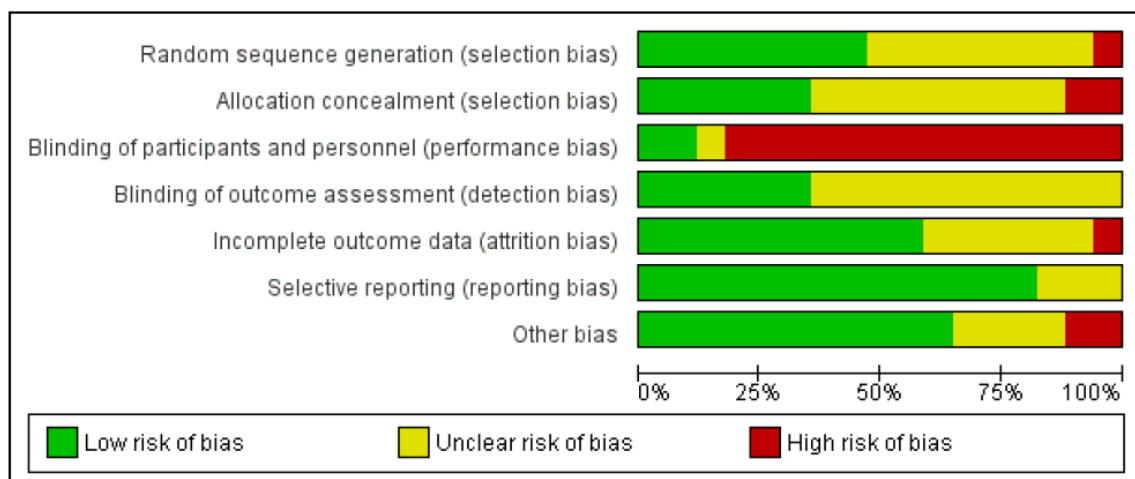
- 17 trials (966 participants)

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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



Studienergebnisse:

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

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

FEV₁ (% predicted) change from baseline, short term Follow-up: 4 weeks	The mean change in FEV ₁ (% predicted) was 3.44 higher (0.67 higher) in the isotonic saline group compared to 6.21 higher in the hypertonic saline group	NA	225 (3 trials) ¹	⊕○○○ very low ^{2,4,5,6}	
FEV₁ (% predicted) change from baseline, long term Follow-up: 48 weeks	The mean change in FEV ₁ (% predicted) was 2.44 in the isotonic saline group. The mean change in FEV ₁ (% predicted) was 2.31 higher (2.72 lower to 7.34 higher) in the hypertonic saline group	NA	134 (1 trial)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	The included trial also measured change in FEV ₁ (% predicted) at: 12 weeks, MD 4.10 (95% CI -0.08 to 8.28); 24 weeks, MD 5.37 (95% CI 1.03 to 9.71); and 36 weeks, MD 3.63 (95% CI -1.56 to 8.82)
Pulmonary exacerbations Follow-up: up to 48 weeks	One trial showed that there were fewer exacerbations per year requiring intravenous antibiotic therapy in the hypertonic saline group than in the isotonic saline group and that the interval during which participants remained free of exacerbations was also significantly longer in the hypertonic saline group. The second trial found no significant differences in the mean number of exacerbations per year. There was no difference reported in hospitalisation rates between the hypertonic saline group and the controls	NA	415 (2 trials)	⊕⊕○○ low ^{2,8}	
Adverse events Follow up: up to 48 weeks	There were no significant difference between treatment groups in adverse events including cough, chest tightness, pharyngitis, haemoptysis, sinusitis, sneezing, tonsillitis and vomiting	NA	589 (6 trials) ⁹	⊕○○○ very low ^{2,4,5}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; LCI: lung clearance index; MD: mean difference; NA: not applicable.

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Measures of exercise capacity

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

- Measures of QoL and symptom scores

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

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

Hypertonic saline compared with rhDNase with for cystic fibrosis

Hypertonic saline compared with rhDNase with for cystic fibrosis						
Patient or population: adults and children with cystic fibrosis Settings: outpatients Intervention: hypertonic saline (daily) Comparison: rhDNase (daily) ¹						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (trials)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	rhDNase	Hypertonic saline				
FEV₁ (% predicted) change from baseline, long term Follow-up: 3 months	The mean change from baseline in FEV ₁ (% predicted) was 8% higher (2% higher to 14% higher) in the hypertonic saline group compared to the daily rhDNase group. ²		NA	47 (1 trial)	⊕○○○ very low ^{2,6,7}	Trial had a cross-over design. An additional cross-over trial of 18 participants found no difference between treatments in FEV ₁ after 10 weeks (no data presented).
Pulmonary exacerbations Follow-up: NA	15 episodes occurring during treatment with hypertonic saline and 18 with daily rhDNase, there was no statistical difference between treatments (see comment)		NA	47 (1 trial)	⊕○○○ very low ^{2,6,7}	Trial had a cross-over design. Number of episodes reported rather than the number of participants with exacerbations (leading to a unit of analysis issue) so data not entered into the analysis
Adverse events Follow up: 3 months	Increased cough was reported in 13 participants using hypertonic saline and 17 on daily rhDNase. There were similar rates of other adverse events between treatment arms (see comment)		NA	47 (1 trial)	⊕○○○ very low ^{2,6,7}	Trial had a cross-over design, so data not entered into analysis
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: confidence interval; FEV ₁ : forced expiratory volume in 1 second; LCI: lung clearance index; MD: mean difference; NA: not applicable.						
GRADE Working Group grades of evidence High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: we are very uncertain about the estimate.						

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

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

Hypertonic saline compared with mannitol for cystic fibrosis

Hypertonic saline compared with mannitol for cystic fibrosis						
Patient or population: adults and children with cystic fibrosis Settings: outpatients Intervention: hypertonic saline Comparison: mannitol						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (trials)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Mannitol	Hypertonic saline				
Pulmonary exacerbations	Outcome not reported.		NA	NA	NA	
Adverse events Follow up: up to 95 minutes	See comment.		NA	12 (1 trial)	⊕○○○ very low ^{1,2,4}	Trial had cross-over design. Mannitol was considered to be a more 'irritating' treatment than other treatments (4-armed trial); no specific data given
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; LCI: lung clearance index; NA: not applicable.						
GRADE Working Group grades of evidence High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: we are very uncertain about the estimate.						

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

- no difference between groups in symptoms (cough)

Fazit der Autoren

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

Evidence from one small cross-over trial in children indicates that rhDNase may lead to better lung function at three months; qualifying this we highlight that while the study did demonstrate that the improvement in FEV₁ was greater with daily rhDNase, there were no differences seen in any of the secondary outcomes.

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

Smith S et al., 2018 [20].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 trials

Charakteristika der Population:

- Participants were both children and adults

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

Colistimethat vs Tobramycin

Colistimethate dry powder (Colobreathe®) compared with TIS for long-term therapy in CF						
Patient population: children and adults with CF and <i>P. aeruginosa</i> infection						
Settings: outpatients						
Intervention: colistimethate dry powder for inhalation (one 1.6625 MU capsule twice daily for 24 weeks)						
Comparison: TIS (3 cycles of 28-days of TIS (300 mg/5 mL) twice daily followed by a 28-day off period)						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	Colistimethate dry powder for inhalation (Colobreathe®)				
FEV ₁ (% predicted): mean change from baseline Follow-up: 24 weeks	Adjusted mean difference between the groups (ITT population LOCF) for the change in FEV ₁ % predicted, MD -0.98% (95% CI -2.74% to 0.86%). There was no significant difference between the 2 groups for this outcome		NA	374 (1)	⊕⊕○○ low ^{1,2}	The data were not normally distributed and were analysed using log-transformation analysis. We have reported the results directly from the paper
Pulmonary exacerbations: number of pulmonary exacerbations Follow-up: 24 weeks	262 per 1000	312 per 1000 (225 to 430 per 1000)	RR 1.19 (0.86 to 1.64)	374 (1)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
Quality of life: adjusted mean change in CFQ-R score at the end of treatment Follow-up: 24 weeks	The adjusted mean changes at the end of the trial favoured the Colobreathe® group in terms of treatment burden (P = 0.091). This difference was significant at Week 4 (P < 0.001).		NA	374 (1)	⊕⊕○○ low ^{1,3}	The trial was not powered to detect differences in overall quality of life. Results reported directly from paper.
Survival: number of deaths Follow-up: over 3 months and up to 12 months	10 per 1000	2 per 1000 (0 to 43 per 1000)	RR 0.21 (0.01 to 4.32)	374 (1)	⊕⊕○○ low ^{1,4}	
Antibiotic resistance: change in mean MIC ₅₀ and MIC ₉₀ at the end of the trial Follow-up: 24 weeks	The mean MIC ₅₀ (breakpoint of ≥ 8 mg/L) changed in the TIS group by 0.5 compared to 0.0 in the Colobreathe® group. The mean MIC ₉₀ (breakpoint of ≥ 8 mg/L) changed in the both groups by 4.0		NA	374 (1)	⊕⊕○○ low ^{1,3}	
Adverse events: number of treatment related adverse events. Follow-up: 24 weeks	466 per 1000	820 per 1000 (699 to 969 per 1000)	RR 1.76 (1.50 to 2.08)	379 (1)	⊕⊕○○ low ^{1,4}	Treatment-related adverse events were significantly lower in the TIS group than the Colobreathe® group P < 0.0001
*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). CI: confidence interval; FEV ₁ : forced expiratory volume at 1 second; FVC: forced vital capacity; ITT: intention-to-treat; LOCF: last observation carried forward; MIC: minimum inhibitory concentration; <i>P. aeruginosa</i> : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; RR: risk ratio; TIS: tobramycin for inhalation solution.						
GRADE Working Group grades of evidence High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: we are very uncertain about the estimate.						

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

Tobramycin vs Aztreonam

TIS compared with AZLI for long-term therapy in CF

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

Settings: outpatients

Intervention: AZLI 75 mg 3 times daily

Comparison: TIS 300 mg twice-daily

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	AZLI				
FEV₁ (% predicted): mean relative change from baseline averaged across 3 cycles Follow-up: 24 weeks	The MD between groups was -3.40 (95% CI -6.63 to -0.17), favouring AZLI		NA	268 (1)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
Pulmonary exacerbations: need for additional antibiotics. Follow-up: 24 weeks	576 per 1000	380 per 1000 (294 to 495 per 1000)	RR 0.66 (0.51 to 0.86)	268 (1)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
Quality of life: mean change from baseline in CFQ-R respiratory symptom scale averaged across 3 cycles Follow-up: 24 weeks	The mean (SD) change in CFQ-R score was 2.2 (17.7) in the TIS group	The mean change in CFQ-R score in the AZLI group was 4.10 points higher (0.06 points lower to 8.26 points higher).	NA	268 (1)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
Survival Follow-up: 24 weeks	See comments.			268 (1)	⊕⊕○○ low ^{1,2}	2 participants died during the trial, but neither were related to treatment and the treatment group was not specified
Antibiotic resistance: change from baseline in <i>P. aeruginosa</i> CFU/g of sputum at week 24 Follow-up: 24 weeks	The mean (SD) change in log ₁₀ CFU/g was -0.32 (1.87) in the TIS group.	The mean change in log ₁₀ CFU/g in the AZLI group was 0.23 lower (0.76 lower to 0.3 log ₁₀ CFU/g higher).	NA	268 (1)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
Adverse events: number of treatment-related adverse events Follow-up: 24 weeks	129 per 1000	228 per 1000 (133 to 392 per 1000)	RR 1.77 (1.03 to 3.04)	268 (1)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	Whilst treatment-related events were significantly more likely in the AZLI treated group $P < 0.04$, the difference in serious adverse events (also more likely in the AZLI group) did not quite reach significance. No significant difference was reported for any other reported adverse event

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

AZLI: aztreonam lysine for inhalation; CFQ-R: cystic fibrosis questionnaire - revised; CFU: colony forming units; CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume at 1 second; FVC: forced vital capacity; MD: mean difference; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; RR: risk ratio; SD: standard deviation; TIS: tobramycin for inhalation solution.

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

Levofloxacin vs. Tobramycin

LIS compared with TIS for long-term therapy in CF

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

Settings: outpatients

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

Comparison: TIS 300 mg/5 mL twice daily

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	LIS				
FEV₁ (% predicted): relative mean change from baseline Follow-up: six months	The mean (SD) change in % predicted FEV ₁ was -1.5 (14.8) in the TIS group.	The mean change in % predicted FEV ₁ in the LIS group was 0.30 higher (3.02 lower to 3.62 higher)	NA	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ high	
Pulmonary exacerbations: number of hospitalisations due to respiratory exacerbations Follow-up: six months	280 per 1000	173 per 1000 (112 to 274 per 1000)	RR 0.62 (0.40 to 0.98)	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ high	
Quality of life: change from baseline in CFQ-R	The trial reported that scores in the respiratory domain of the CFQ-R were similar in the 2 groups at baseline, increased in the LIS group and decreased in the TIS group at day 28 and were similar again by the end of the trial		NA	282 (1)	⊕⊕⊕○ low ^{1,2}	No data could be entered into analysis.
Survival Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
Antibiotic resistance: mean change in <i>P. aeruginosa</i> sputum density (log ₁₀ CFU/g) Follow-up: six months	The mean (SD) sputum density in the TIS group was -0.25 (1.76) log ₁₀ CFU/g.	The mean sputum density in the LIS group was 0.12 higher (0.31 log ₁₀ CFU/g lower to 0.55 log ₁₀ CFU/g higher).	NA	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ high	
Adverse events: number of treatment-related adverse events	Significantly fewer participants in the LIS group reported epistaxis, RR 0.2 (95% CI 0.04 to 1.00), general malaise, RR 0.1 (95% CI 0.01 to 0.83) and increased blood glucose, RR 0.28 (95% CI 0.08 to 0.94) Significantly more participants in the LIS group reported dysgeusia, RR 46.25 (95% CI 2.88 to 742) No other differences were noted.		NA	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ high	

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

CFU: colony forming units; CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume at 1 second; FVC: forced vital capacity; LIS: levofloxacin for inhalation solution; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; RR: risk ratio; TIS: tobramycin for inhalation solution.

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

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

Fazit der Autoren

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

Somaraju UR et al., 2016 [21].

Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis.

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

- placebo or other PERT preparations

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

Fazit der Autoren

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

3.3 Systematische Reviews

Habib AR et al., 2019 [15].

A Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of CFTR Modulators in Cystic Fibrosis.

Fragestellung

to evaluate the impact of CFTR modulators on lung function and other clinically important outcomes including pulmonary exacerbations, hospitalizations, respiratory symptoms, nutritional status, and adverse events in individuals with CF.

Methodik

Population:

- patients with CF

Intervention:

- CFTR modulators (e.g. potentiators, correctors, translational read-through agents)

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Primary outcome: Change in percent-predicted forced expiratory volume in one second (ppFEV1)
- Secondary efficacy outcomes: pulmonary exacerbations (PEx), hospitalization due to PEx, respiratory symptoms (i.e., Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) Respiratory domain), and nutritional status (i.e., body mass index and weight).
- Adverse events, serious adverse events (including deaths) leading to treatment discontinuation, and the prevalence of elevated liver function tests (LFTs)

Recherche/Suchzeitraum:

- From January 1, 2005 to March 31, 2018. Online databases searched included: MEDLINE, EMBASE, ACP Journal Club, Cochrane Central Register for Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Methodology Register (CMR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment (HTA), and NHS Economic Evaluation Database (NHSEED).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight phase 3 and six phase 2 studies

Charakteristika der Population:

Generic name	Genotypes investigated	Type of CFTR Modulator	No. of Studies
Ataluren	Nonsense mutation ≥ 1 allele	Translational readthrough agent – promotes ribosomal readthrough of premature termination codons to enable the production of full-length, functional CFTR	1
Ivacaftor (IVA)	F508del homozygous; F508del heterozygous G551D ≥ 1 allele; R117H ≥ 1 allele	CFTR “potentiator” – increases CFTR channel open probability (i.e., the fraction of time that the channel remains open)	5
Lumacaftor (LUM)	F508del homozygous	CFTR “corrector” – corrects CFTR misprocessing to increase the amount of cell surface-localized protein	2
Lumacaftor-ivacaftor (LUM-IVA)	F508del homozygous; F508del heterozygous	Combination CFTR corrector and potentiator	5
Tezacaftor (TEZ)	F508del homozygous	CFTR “corrector” – corrects CFTR misprocessing to increase the amount of cell surface-localized protein	1
Tezacaftor-ivacaftor (TEZ-IVA)	F508del homozygous; F508del/G551D	Combination CFTR corrector and potentiator	2

Table 1. CFTR Modulators Investigated in Phase 2 and 3 Clinical Trials. Abbreviations: CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator.

Qualität der Studien:

- Most studies were considered ‘low risk’ for selection, performance, and attrition bias.

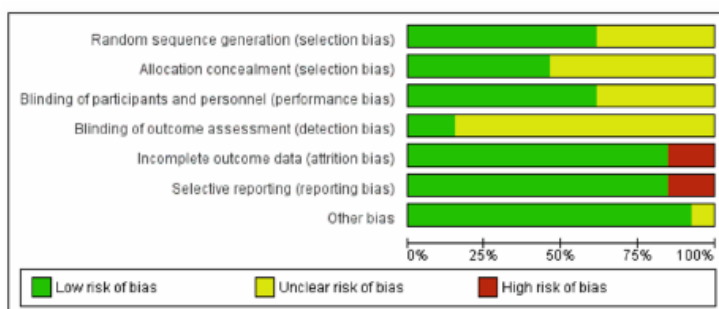


Figure 2. Risk of Bias Summary for Included Studies. Selective outcome reporting was noted for Kerem *et al.*¹⁸ as the study authors did not report in their full text publication all outcomes listed in their study protocol including antibiotic use and hospitalization due to CF-related symptoms, disruption to school or work due to CF-related symptoms, and pharmacokinetics. Similarly, Ramsey *et al.*²⁰ did not report on all CFQ-R domain items or tertiary outcomes pre-defined in their clinical trial protocol including EQ-5D, oxygen saturation, and outpatient sick visits to the clinic or hospital for CF-related complications. Ratjen *et al.*¹⁹ did not report data on exacerbations (time to first, number) and the Treatment Satisfaction Questionnaire despite these being listed as secondary endpoints in the publication. Wainwright *et al.*¹⁷ did not report data on the EQ-5D or Treatment Satisfaction Questionnaire despite it being listed in their trial protocol.

Studienergebnisse:

- Primary outcome (ppFEV1):
 - o Of all the CFTR modulators examined to date, individuals with a G551D mutation treated with IVA experienced the largest improvement in ppFEV1 compared to placebo (n = 2 studies; n = 213; weighted absolute mean difference 10.8, 95% CI: 9.0–12.7) with no heterogeneity (I² = 0%) in results between studies.
 - o For F508del homozygous individuals 12 years and older, ppFEV1 significantly improved with LUM-IVA and TEZ-IVA compared to placebo. The effect size was similar for TEZ-IVA (n = 2 studies; n = 535; weighted absolute mean difference 4.0, 95% CI: 3.2–4.8) and

higher dose LUM-IVA (n = 3 studies; n = 755; weighted absolute mean difference 3.4, 95% CI: 2.4–4.4).

- o For individuals 6–11 years, there was a mild increase in ppFEV1 for LUM-IVA compared to placebo (n = 1 study; n = 204; absolute mean difference 2.4, 95% CI: 0.4–4.4)¹⁹. No significant treatment effect was observed with IVA or TEZ alone, and there was a trend toward worsening in ppFEV1 for F508del homozygous individuals treated with higher doses of LUM (Fig. 3A).
- o For F508del heterozygous individuals, there was no significant improvement in ppFEV1 on LUM or LUM-IVA. In a small study involving individuals with F508del/G551D, TEZ-IVA did not lead to a significant improvement in ppFEV1 compared to IVA alone.
- o For individuals with the R117H mutation on at least one allele, IVA did not lead to an overall improvement in ppFEV1 compared to placebo, but there was a significant improvement in a pre-defined subgroup analysis restricted to adults (n = 50; absolute mean difference 5.0, 95% CI 1.2–8.8).
- o For individuals with a nonsense mutation on at least one allele, ataluren did not result in a significant relative improvement in ppFEV1 compared to placebo.
- Secondary outcomes
 - o Pulmonary exacerbations (PEX): Of all the CFTR modulators examined, individuals (≥12 years old) with a G551D mutation receiving IVA derived the greatest reduction in PEX risk compared to placebo (n = 1 study; n = 161; OR 0.39, 95% CI: 0.21–0.74). LUM-IVA and TEZ-IVA also significantly reduced the risk of PEX compared to placebo in F508del homozygous individuals (≥12 years old) but the risk reduction was less than that observed with IVA in G551D. In comparison to placebo, no significant reduction in PEX risk was observed for F508del homozygous individuals or individuals with the R117H mutation on at least one allele receiving IVA, nor for individuals with a nonsense mutation receiving ataluren.
 - o Pulmonary exacerbations (PEX) requiring hospitalization: LUM-IVA reduced the risk of PEX requiring hospitalization in F508del homozygous individuals. TEZ-IVA also significantly reduced the rate of PEX leading to hospitalization compared to placebo (n = 1 study; n = 504; rate ratio 0.53, 95% CI 0.34–0.82) but a risk ratio could not be calculated. Individuals with the G551D mutation on at least one allele treated with IVA also experienced a reduction in the risk of PEX requiring hospitalization but this was not statistically significant.
 - o CFQ-R respiratory domain: Compared to placebo, CFQ-R Respiratory domain scores improved to a similar extent for IVA treated individuals (≥6 years old) with the G551D mutation on at least one allele (n = 3 studies; n = 236; weighted absolute mean difference: 7.2, 95% CI: 3.3–11.1), IVA treated individuals ≥18 years old with at least one R117H mutation (n = 1 study; n = 69; absolute mean difference: 8.4, 95% CI: 2.2–14.6), and for LUM-IVA treated F508del heterozygous individuals ≥18 years old (n = 1 study; n = 125; absolute mean difference: 6.5, 95% CI 1.4–11.6).
 - o CFQ-R Respiratory domain scores also significantly improved with TEZ-IVA and LUM-IVA in F508del homozygous individuals (≥12 years old) but the mean difference did not exceed the minimal clinically important difference (MCID) for LUM-IVA. Furthermore, there was no significant improvement in CFQ-R Respiratory domain scores for patients 6–11 years old on LUM-IVA compared to placebo.

- o There was worsening of the CFQ-R Respiratory domain score for F508del homozygous and heterozygous individuals (≥ 18 years old) on LUM alone. In a small phase 2 study involving individuals with F508del/G551D, TEZ-IVA did not lead to significant improvement in the CFQ-R Respiratory domain compared to IVA alone. For individuals with a nonsense mutation on at least one allele, ataluren did not modify CFQ-R Respiratory domain score compared to placebo.
- o Nutritional outcomes (BMI and weight): For individuals with at least one G551D mutation (≥ 6 years old), significant improvements in weight were observed on IVA compared to placebo ($n = 2$ studies; $n = 213$; weighted absolute mean difference: 2.8 kg, 95% CI: 1.8–3.8). For F508del homozygous individuals (≥ 12 years old), a clinically modest but statistically significant increase in BMI was observed for both doses of LUM-IVA compared to placebo; however, no significant treatment effect was seen in individuals 6–11 years on LUM-IVA. TEZ-IVA did not lead to improvement in BMI compared to placebo in individuals 12 years and older. For F508del heterozygous individuals (≥ 18 years old), LUM-IVA did not result in significant improvement in weight or BMI compared to placebo²⁶. There were no significant improvements in BMI compared to placebo among IVA treated individuals with an R117H mutation or ataluren treated individuals with a nonsense mutation (data not shown).
- o Adverse event reporting: CFTR modulators were generally well tolerated compared to placebo. For studies involving F508del homozygous and heterozygous individuals, those assigned to LUM had increased dyspnea and “abnormal respiration” compared to placebo. F508del homozygous and heterozygous subjects assigned to LUM and LUM-IVA also had more respiratory-related adverse events leading treatment discontinuation compared to placebo. For the one study involving individuals with a nonsense mutation, subjects receiving ataluren had increased incidence of acute kidney injury compared to placebo (15% vs. <1%) resulting in higher rates of treatment discontinuation.
- o The prevalence of LFT abnormalities was generally similar between treatment and placebo, however there were a few exceptions. A greater proportion of G551D patients had severe ALT elevations ($>8\times$ ULN) on IVA compared to placebo (3.6% vs 0%). Milder elevations in AST (2–3X ULN) were observed for G551D patients on IVA and ALT or AST ($>3\times$ ULN) in F508del homozygous children aged 6–11 on LUM-IVA compared to placebo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, based on randomized placebo-controlled parallel design trials, CFTR potentiation with IVA in individuals with a G551D mutation is safe, and results in robust clinical benefits compared to placebo and to date is superior to the effects observed with CFTR modulators in other CF genotypes. The effects of TEZ-IVA and LUM-IVA in F508del homozygous individuals are comparable with respect to the magnitude of change in ppFEV1 and PEx risk reduction but TEZ-IVA is safer and leads to greater improvement in respiratory symptoms.

Wu HX et al., 2019 [24].

Efficacy and Safety of CFTR Corrector and Potentiator Combination Therapy in Patients with Cystic Fibrosis for the F508del-CFTR Homozygous Mutation: A Systematic Review and Meta-analysis.

Fragestellung

to assess the efficacy and safety of CFTR corrector and potentiator combination therapy on ppFEV1, BMI and CFQ-R respiratory domain score in CF patients with the F508del-CFTR homozygous mutation.

Methodik

Population:

- CF patients with the F508del-CFTR mutation

Intervention/Komparator:

- CFTR corrector and potentiator combination therapy vs. Placebo

Endpunkte:

- Primary outcomes: ppFEV1, the CFQ-R respiratory domain score, and BMI.
- Secondary outcomes: adverse events (AEs) and the proportion of discontinued treatments due to AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, and Embase to October 26, 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Five RCTs, including a total of 1637 participants with the F508del-CFTR homozygous mutation
- 1035 were allocated to receive combination therapy, while 582 were administered placebo

Qualität der Studien:

- All RCTs were at low risk of bias. No study was excluded for low quality (GRADE).

Studienergebnisse:

- Primary analysis revealed that combination therapy increased ppFEV1 (MD 2.38, 1.62–3.15, $P < 0.00001$), improved CFQ-R respiratory domain score (MD 2.59, 0.96–4.22, $P = 0.002$) and BMI (MD 0.21, 0.03–0.39, $P = 0.02$) in CF patients with the F508del-CFTR mutation.
- In secondary analysis, combination therapy had no impact on the number of participants reporting AEs (OR 0.88, 0.58–1.33, $P = 0.53$), but increased the proportion of discontinued treatments due to AEs (OR 2.71, 1.3–5.63, $P = 0.008$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

This study shows that CFTR corrector and potentiator combination therapy has an acceptable safety profile and shows improvement in lung function, nutritional status and clinical score in CF

subjects homozygous for F508del. It also indicates the combination therapy potential as a novel, effective regimen for CF with F508del homozygous mutation.

3.4 Leitlinien

Ren CL et al., 2018 [19].

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

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

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

- GRADE-System

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

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

Sonstige methodische Hinweise

- Keine Gültigkeit bzw. Updateprozess beschrieben

Empfehlung

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

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

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

Definition of abbreviations: N/A = not applicable; PPFEV₁ = percent predicted forced expiratory volume in 1 second.

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

Cystic Fibrosis: diagnosis and management.

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

- GRADE

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

GoR

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

Empfehlung

Pulmonary monitoring, assessment and management

Mucoactive agents

Consideration of clinical benefits and harms

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recommendations:

- Offer a mucoactive agent to people with cystic fibrosis who have clinical evidence of lung disease.
- Offer rhDNase (dornase alfa; recombinant human deoxyribonuclease) as the first choice of mucoactive agent.
- If clinical evaluation or lung function testing indicates an inadequate response to rhDNase, consider both rhDNase and hypertonic sodium chloride or hypertonic sodium chloride alone.
- Consider mannitol dry powder for inhalation for children and young people who cannot use rhDNase and hypertonic sodium chloride because of ineligibility, intolerance or inadequate response.
- Mannitol dry powder for inhalation is recommended as an option for treating cystic fibrosis in adults:
 - o who cannot use rhDNase because of ineligibility, intolerance or inadequate response to rhDNase and
 - o whose lung function is rapidly declining (forced expiratory volume in 1 second [FEV1] decline greater than 2% annually) and
 - o for whom other osmotic agents are not considered appropriate.

Immunomodulatory agents

Consideration of clinical benefits and harms

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

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

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

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

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

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

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

Recommendations

- For people with cystic fibrosis and deteriorating lung function or repeated pulmonary exacerbations, offer long-term treatment with azithromycin at an immunomodulatory dose.
- For people who have continued deterioration in lung function, or continuing pulmonary exacerbations while receiving long-term treatment with azithromycin, stop azithromycin and consider oral corticosteroids.
- Do not offer inhaled corticosteroids as an immunomodulatory treatment for cystic fibrosis.

Nutritional Interventions

Consideration of clinical benefits and harms

People with cystic fibrosis often suffer from undernutrition due to faecal fat loss, increased energy requirements caused by chronic infections and malabsorption due to pancreatic insufficiency. It is well established that nutrition is important for lung function and overall health, therefore, different nutritional interventions to improve the nutritional status and growth of people with cystic fibrosis should be considered. Because nutrition is such an important component of overall health and a considerable problem among people with cystic fibrosis, the committee agreed that dietitians should be an integral part of the multidisciplinary team caring for the person with cystic fibrosis and review the patient regularly. This should be from an individualised basis considering a myriad of factors, including current diet, salt and water intake, bowel habit in relation to pancreatic enzyme use as well as family circumstances and needs and capabilities before recommending any nutritional intervention.

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

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

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

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

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

Recommendations

- The cystic fibrosis specialist dietitian should offer advice on the benefits of optimal nutrition, and at the annual assessment, review the person's:
 - o total nutritional intake, including energy intake (calories)
 - o estimated nutritional needs
 - o pancreatic enzyme replacement therapy, if appropriate.
- Encourage people to increase calorie intake by increasing portion size and eating high-energy foods, if there is concern about their nutrition (including weight loss and inadequate weight gain).
- If increased portion size and high-energy foods are not effective, consider a trial of oral nutritional supplements.
- If attempts to increase calorie intake are not effective, consider:
 - o supplementation with enteral tube feeding, or
 - o for adults, a short-term trial of an appetite stimulant (for example up to 3 months).

Exocrine pancreatic insufficiency

Consideration of clinical benefits and harms

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

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

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

Recommendations

- Test for exocrine pancreatic insufficiency in people with cystic fibrosis, using a non-invasive technique such as stool elastase estimation. If the test result is normal, repeat it if symptoms or signs suggesting malabsorption occur.
- Offer oral pancreatic enzyme replacement therapy to people with exocrine pancreatic insufficiency. Adjust the dose as needed to minimise any symptoms or signs of malabsorption.
- Consider an acid suppression agent (for example an H2 receptor antagonist or a proton pump inhibitor) for people who have persistent symptoms or signs of malabsorption despite optimal pancreatic enzyme replacement therapy.

Referenzen aus Leitlinien

Hanning, R. M., Blimkie, C. J., Bar-Or, O., Lands, L. C., Moss, L. A., Wilson, W. M., Relationships among nutritional status and skeletal and respiratory muscle function in cystic fibrosis: does early dietary supplementation make a difference?, *American Journal of Clinical Nutrition*, 57, 580-7, 1993
Kalnins, D., Corey, M., Ellis, L., Pencharz, P. B., Tullis, E., Durie, P. R., Failure of conventional strategies to improve nutritional status in malnourished adolescents and adults with cystic fibrosis, *Journal of Pediatrics*, 147, 399-401, 2005
Poustie, V. J., Russell, J. E., Watling, R. M., Ashby, D., Smyth, R. L., Calico Trial Collaborative Group, Oral protein energy supplements for children with cystic fibrosis: CALICO multicentre randomised controlled trial, *BMJ*, 332, 632-6, 2006

Lahiri T et al., 2016 [16].

Cystic Fibrosis Foundation

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

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- multidisziplinäres Leitliniengremium: 16 CF pediatric experts and parents

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche in Medline in 2014 (keine exakte Angabe)

LoE

- nicht bewertet

GoR

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

Sonstige methodische Hinweise

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

Empfehlungen

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

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

Bronchodilators

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

Hypertonic Saline

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

Dornase Alfa

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

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

Systemic and Inhaled Corticosteroids

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

Ibuprofen

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

Azithromycin

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

Referenzen aus Leitlinien

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

79. Shah PL, Conway S, Scott SF, et al. A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4-year period. *Respiration*. 2001;68(2):160–164
80. Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, et al; Investigators of the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(5):427–432
81. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, et al; Scientific Advisory Group and Investigators and Coordinators of Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Clinical use of dornase alpha is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(6):545–553
82. Amin R, Subbarao P, Lou W, et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2011;37(4):806–812
83. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. *Chest*. 2005;128(4):2327–2335
84. Nasr SZ, Kuhns LR, Brown RW, Hurwitz ME, Sanders GM, Strouse PJ. Use of computerized tomography and chest x-rays in evaluating efficacy of aerosolized recombinant human DNase in cystic fibrosis patients younger than age 5 years: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol*. 2001;31(5):377–382
85. Rozov T, de Oliveira VZ, Santana MA, et al; Pulmozyme Study Group. Dornase alfa improves the health-related quality of life among Brazilian patients with cystic fibrosis—a one-year prospective study. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(9):874–882
86. Wagener JS, Rock MJ, McCubbin MM, Hamilton SD, Johnson CA, Ahrens RC; Pulmozyme Pediatric Bronchoscopy Study Group. Aerosol delivery and safety of recombinant human deoxyribonuclease in young children with cystic fibrosis: a bronchoscopic study. *J Pediatr*. 1998;133(4):486–491
87. McKenzie SG, Chowdhury S, Strandvik B, Hodson ME; Investigators of the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(10):928–937
88. Ratjen F, Saiman L, Mayer-Hamblett N, et al. Effect of azithromycin on systemic markers of inflammation in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*. 2012;142(5):1259–1266
89. Saiman L, Mayer-Hamblett N, Anstead M, et al; AZ0004 Macrolide Study Team. Open-label, follow-on study of azithromycin in pediatric patients with CF uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(7):641–648
90. Renna M, Schaffner C, Brown K, et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. *J Clin Invest*. 2011;121(9):3554–3563
91. Levy I, Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, et al. Multicenter cross-sectional study of nontuberculous mycobacterial infections among cystic fibrosis patients, Israel. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(3):378–384
92. Binder AM, Adjemian J, Olivier KN, Prevots DR. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections and associated chronic macrolide use among persons with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(7):807–812

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2019) am 22.10.2019

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Cystic Fibrosis] explode all trees
2	("cystic fibrosis" OR mucoviscidosis):ti
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Oct 2014 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 22.10.2018

#	Suchfrage
1	cystic fibrosis[MeSH Terms]
2	cystic fibrosis[Title/Abstract]
3	mucoviscidosis[Title/Abstract]
4	(#1 OR #2 OR #3)
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri*[tw] OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
6	(#5) AND ("2014/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 22.10.2019

#	Suchfrage
#1	cystic fibrosis[MeSH Terms]
#2	cystic fibrosis[Title/Abstract]
#3	mucoviscidosis[Title/Abstract]
#4	(#1 OR #2 OR #3)
#5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
#6	(#5) AND ("2014/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12–24 Monate) vom 20.02.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4180/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)) vom 20.02.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4181/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-477.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)) vom 20.02.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4167/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-476.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation) vom 20.02.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4169/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431.pdf.
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 - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen) vom 20.02.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4170/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 18 Jahren mit R117H-Mutation) vom 20.02.2020 [online]. Berlin (GER): GBA; 2020. [Zugriff: 25.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4174/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5

- Jahren) vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4177/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479.pdf.
8. **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 (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre) vom 15. August 2019 [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 23.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3926/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_BAnz.pdf.
 9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL): zuletzt geändert am 21. September 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 23.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1484/HeilM-RL_2017-09-21_iK-2018-01-01.pdf.
 10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL): zuletzt geändert am 21. September 2017; zweiter Teil Zuordnung der Heilmittel zu Indikationen [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 23.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3064/HeilM-RL_2017-09-21_iK-2018-01-01_Heilmittelkatalog.pdf.
 11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V; zuletzt geändert am 22. März 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 23.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1917/ASV-RL_2019-03-22_iK_2019-08-24.pdf.
 12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren) [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 23.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-344/2018-08-02_Geltende-Fassung_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339.pdf.
 13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. Juni 2016 - Lumacaftor/Ivacaftor [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 23.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-207/2016-06-02_Geltende-Fassung_Lumacaftor_Ivacaftor_D-204.pdf.
 14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2019 - Tezacaftor/Ivacaftor [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 23.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-416/2019-05-16_Geltende-Fassung_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408.pdf.
 15. **Habib AR, Kajbafzadeh M, Desai S, Yang CL, Skolnik K, Quon BS.** A Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of CFTR Modulators in Cystic Fibrosis. *Sci Rep* 2019;9(1):7234.

16. **Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME, et al.** Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 2016;137(4).
17. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Cystic Fibrosis: Diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 22.10.2019]. (NICE Guideline; Band 78). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/evidence/full-guideline-pdf-4610685853>.
18. **Nevitt SJ, Thornton J, Murray CS, Dwyer T.** Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(2):Cd008649. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008649.pub3>.
19. **Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, et al.** Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines: Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15(3):271-280.
20. **Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH.** Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(3):Cd001021. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001021.pub3>.
21. **Somaraju UR, Solis-Moya A.** Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(11):Cd008227. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008227.pub3>.
22. **Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ.** Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(8):Cd010966. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub2>.
23. **Wark P, McDonald VM.** Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(9):Cd001506. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001506.pub4>.
24. **Wu HX, Zhu M, Xiong XF, Wei J, Zhuo KQ, Cheng DY.** Efficacy and Safety of CFTR Corrector and Potentiator Combination Therapy in Patients with Cystic Fibrosis for the F508del-CFTR Homozygous Mutation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther* 2019;36(2):451-461.
25. **Yang C, Montgomery M.** Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(9):Cd001127. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub4>.