# **Zusammenfassende Dokumentation**



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

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

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Vom 18. Februar 2021

#### Inhalt

A.	Tra	agende Gründe und Beschluss	3
	1.	Rechtsgrundlage	3
	2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
	3.	Bürokratiekosten	14
	4.	Verfahrensablauf	14
	5.	Beschluss	16
	6.	Anhang	25
	6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	25
В.	Ве	wertungsverfahren	30
	1.	Bewertungsgrundlagen	30
	2.	Bewertungsentscheidung	30
	2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
	2.2	Nutzenbewertung	30
	2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
	2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	30
	2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30
	2.2.4	Therapiekosten	30
C.	Do	kumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahren	s31
	1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	32
	2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	36
	3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	37
	4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	37
	5	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	30

	5.1	Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd	39
	5.2	Stellungnahme der Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	73
	5.3	Stellungnahme der AG Cystische Fibrose in der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose im Mukoviszidose e.V.	80
	5.4	Stellungnahme der Universitätsmedizin Essen- Dr. S. Sutharsan	84
	5.5	Stellungnahme der BIO Deutschland e. V.	95
	5.6	Stellungnahme der DGP und AGAM, PD Dr. Schwarz	105
	5.7	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V	111
	5.8	Stellungnahme Prof. Dr. Fischer, Mukoviszidose-Zentrum München-West	116
	5.9	Stellungnahme Dr. Poplawska, Universitätsmedizin Mainz	119
	5.10	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	126
D.	An	ılagen	133
	1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	133
	2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	153

#### A. Tragende Gründe und Beschluss

#### 1. Rechtsgrundlage

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

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

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

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

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

maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

#### 2. Eckpunkte der Entscheidung

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor 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.

Nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V müssen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs) die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 nicht vorgelegt werden. Das heißt bei diesen Arzneimitteln muss das vom pharmazeutischen Unternehmer zu erstellende Dossier - solange die Privilegierung von Gesetzes wegen greift - keine Angaben zum medizinischen Nutzen bzw. dem medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten. Überschreitet der Umsatz des Orphan Drug mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten in einem anhängigen Verfahren der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V einen Betrag von 50 Millionen Euro, ist der G-BA dazu berechtigt, den pharmazeutischen Unternehmer aufzufordern, ein Dossier für die Einleitung eines Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a Abs.1 Satz 11 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 2 VerfO mit vollständigen Nachweisen nach Maßgabe des § 35a Abs.1 Satz 3 SGB V vorzulegen. Das Verfahrensprivileg der nur eingeschränkten Prüftiefe bei der Nutzenbewertung entfällt. Die Verfahrensprivilegierung ist für Arzneimittel angemessen, die aufgrund ihrer Zulassung für seltene Erkrankungen einen nur geringen Umsatz haben. Erreicht der pharmazeutische Unternehmer mit dem Arzneimittel indes in der gesetzlichen Krankenversicherung einen Umsatz von mehr als 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten, ist es auch ihm zuzumuten, den Nachweis des Zusatznutzens zu erbringen und hierfür ein vollständiges Dossier insbesondere zum Nachweis des medizinischen Nutzens bzw. dem medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzulegen.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (<a href="www.g-ba.de">www.g-ba.de</a>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Am 22.01.2021 wurde durch den G-BA auf der Grundlage von Angaben nach § 84 Abs. 5 Satz 4 SGB V ermittelt, dass der Umsatz von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Kalendermonaten 50 Millionen Euro überschritten hat. Das vom pharmazeutischen Unternehmer nach Maßgabe des § 35a Abs.1 Satz 11, 2. Halbsatz SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO vorgelegte Dossier ohne Nachweis des medizinischen Nutzens gem. § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 SGB V und ohne Zusatznutzennachweis im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 3 SGB V ist für die vom G-BA nunmehr, nach Wegfall der Verfahrenserleichterungen infolge Umsatzschwellenüberschreitung durchzuführende Nutzenbewertung nicht vollständig.

Mit Schreiben vom 28.01.2021 forderte der G-BA den pharmazeutischen Unternehmer gem. § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V dazu auf, ein vollständiges Dossier unter Vorlage der Nachweise

nach 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 7 VerfO für die Nutzenbewertung vorzulegen und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abweichend von § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V nachzuweisen. In dem Aufforderungsschreiben wurde der pharmazeutische Unternehmer darauf hingewiesen, dass es aufgrund des parallel in dem Spiegelverfahren zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation) vorgelegten Dossiers möglich ist, eine Nutzenbewertung des im vorliegenden Verfahren vorgelegten Dossier nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V unter zusätzlicher Einbeziehung der Nachweise gem. § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V aus der Nutzenbewertung des IQWiG aus dem o.g. Spiegelverfahren vorzunehmen. Der pharmazeutische Unternehmer wurde zudem darauf hingewiesen, dass die Drei-Monats-Frist des 5. Kapitel § 12 Nr. 2 G-BA VerfO dann nicht gilt, wenn er sein Einverständnis bzgl. der Einbeziehung der Nachweise gem. § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V aus der Nutzenbewertung des IQWiG im Spiegelverfahren erteilt, da diese Frist maßgeblich daran anknüpft, dass der pharmazeutische Unternehmer ein vollständiges zweites Dossier einreicht. Mit der seitens des pharmazeutischen Unternehmers am 28. Januar 2021 schriftlich erteilten Zustimmung zur Nutzenbewertung des Dossiers nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V unter zusätzlicher Einbeziehung Nachweise gem. § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V aus der Nutzenbewertung des Spiegelverfahrens ist die Einreichung eines zweiten vollständigen Dossiers obsolet geworden.

Parallel zum vorliegenden Verfahren Wirkstoffkombination zur Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wird Dossierbewertung die zu Ivacaftor übereinstimmenden Anwendungsgebiet durch das IQWiG nach § 35a Absatz 1 SGB V durchgeführt. Beide Arzneimittel sind gemäß Zulassung zwingend in Kombination anzuwenden. Die durchgeführten Studien betrachten stets beide Fertigarzneimittel in freier Kombination, sodass die zugrundeliegende Datenbasis übereinstimmt und nicht abgrenzbar ist. Da alle fachlichen Aspekte in den Verfahren im Stellungnahmeverfahren diskutiert werden konnten, ist ein erneutes Stellungnahmeverfahren gemäß 5. Kapitel § 19 Verfahrensordnung des G-BA nicht durchzuführen.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung sowie des erstellten Amendments, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G20-20; Addendum G21-03), und unter der ergänzenden Berücksichtigung der Nutzenbewertung von Ivacaftor (A20-83, Addendum A21-04) sowie der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

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/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio) gemäß Fachinformation

Kaftrio 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 im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen.

#### Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen.

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

<u>Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen sowie eine Mutation mit Minimalfunktion auf dem zweiten Allel aufweisen:</u>

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 nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
- 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

- zu 1. Zur symptomatischen Therapie der CF sind folgende Arzneimittel zugelassen: Aztreonam, Carbocistein¹, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa, Levofloxacin², Meronem, Mannitol, Pankreatin, Tobramycin.
- 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.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Für Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene mit CF zugelassen

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Nur für erwachsene Patienten mit CF zugelassen

- zu 3. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe "Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen sowie eine Mutation mit Minimalfunktion auf dem zweiten Allel aufweisen" liegen keine Beschlüsse vor.
- Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in den vorliegenden Indikationen abgebildet. Für Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen sowie eine Mutation mit Minimalfunktion auf dem zweiten Allel aufweisen gibt es keine zugelassenen spezifischen Therapieoptionen. Wie oben ausgeführt, kommt für diese Patienten ausschließlich Best supportive care (BSC) infrage und wird als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere bei Antibiotika pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

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/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX + IVA) wie folgt bewertet:

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen sowie eine Mutation mit Minimalfunktion auf dem zweiten Allel aufweisen.

Es liegt ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen vor

#### Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie eine Mutation mit Minimalfunktion auf dem zweiten Allel aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebokontrollierte Phase III-Studie VX17-445-102 (nachfolgend Studie 102) vorgelegt.

Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings ein forciertes exspiratorisches Volumen in einer Sekunde (FEV1) von  $\geq$  40 % und  $\leq$  90 % des standardisierten Normwerts für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer akuten oberen oder unteren Atemwegsinfektion oder einer Infektion der Lunge mit Organismen, die mit einem schnelleren Abfall des pulmonalen Status assoziiert sind. Insgesamt wurden in die Studie 405 Patienten eingeschlossen, die randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder einer Behandlung mit IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC (N = 201) oder Placebo + BSC (N = 204) zugeteilt wurden. Stratifizierungsfaktoren waren Alter (< 18 Jahre /  $\geq$  18 Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich) und FEV1 als Prozent vom standardisierten Normalwert (< 70 % /  $\geq$  70 %).

Die Behandlungsphase betrug 24 Wochen.

#### <u>Mortalität</u>

In der Studie 102 traten keine Todesfälle auf.

#### Morbidität

#### Pulmonale Exazerbationen

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

Für pulmonale Exazerbationen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen

Für Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

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

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

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.20201) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der pharmazeutische Unternehmer hat im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite zu allen patientenberichteten Endpunkten nachgereicht.

Für die Domäne Atmungssystem und Gewichtsprobleme zeigt sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Für die Domäne gastrointestinale Symptome zeigte sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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.

Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI sowie der Veränderung im BMI z-Score zeigte sich in Studie 102 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC, wobei die Relevanz dieses Ausmaßes nicht

abschließend beurteilt werden kann, da die eingeschlossenen Patienten in beiden Behandlungsgruppen schon zu Beginn der Studien einen BMI im normalen Bereich aufwiesen.

Forciertes Einsekundenvolumen (FEV1)

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV1), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV1 % dargestellt wird, wurde in den Studien 102 als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

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

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 102 als absolute Veränderung zu Woche 24 erhoben. Es liegt für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration ein statistisch signifikanter Unterscheid zugunsten von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + 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 und umfasste die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung.

Auch hier reicht der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite zu allen patientenberichteten Endpunkten nach.

Für alle Domänen der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität des CFQ-R (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung) zeigte sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC.

#### Nebenwirkungen

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

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

#### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung IVA/TEZ/ELX + IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie eine Mutation mit Minimalfunktion auf dem zweiten Allel aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie VX17-445-102 (nachfolgend Studie 102) vorgelegt. Aus dem direkten Vergleich ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

In der Studie 102 traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigte sich für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen und in den Domänen Atmungssystem und Gewichtsprobleme des CFQ-R, ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC. Für die Domäne gastrointestinale Symptome des CFQ-R zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Morbidität zeigte sich ein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zugunsten IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

In der Kategorie Lebensqualität zeigte sich in allen Domänen des CFQ-R (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung) jeweils statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC. In der Zusammenschau der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich ein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zugunsten IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

In den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen, ein erheblicher Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie 102 bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind sowie eine Mutation mit Minimalfunktion auf dem zweiten Allel aufweisen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung bleibt unklar, ob die in der Studie 102 verwendete Begleittherapie eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC darstellt. Diese Einschätzung resultiert daraus, dass Daten zur Therapieanpassung im Sinne einer Dosissteigerung oder Erhöhung der Häufigkeit der symptomatischen Therapie im Verlauf der Studie fehlen. Die Zuverlässigkeit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung

ist daher eingeschränkt. Auf Basis der Studie 102 lassen sich für alle dargestellten Endpunkte höchstens Anhaltspunkte zur Bestimmung des Zusatznutzens ableiten.

# 2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX + IVA). Ivacaftor (Handelsname: Kalydeco) wurde als Orphan Drug zugelassen, hat jedoch die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.

Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet "im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 75 mg/Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg-Tabletten, zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen".

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie VX17-445-102 vorgelegt, in der die Gabe von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur Basistherapie zur Behandlung der zystischen Fibrose, bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet für eine Dauer von 24 Wochen untersucht wurde.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Studie ergibt sich in den Endpunkten pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen sowie in den Domänen des Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) in den Kategorien Morbidität (Atmungssystem und Gewichtsprobleme) und allen Domänen der Kategorie Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung), ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von IVA/TEZ/ELX + IVA.

Bei Endpunkten der Mortalität und Nebenwirkungen sowie der Domäne gastrointestinale Symptome des CFQ-R zeigten sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen, ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

# 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 (17. Dezember 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 ausgegangen<sup>3</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Mukoviszidose e.V. - Bundesverband Cystische Fibrose (CF) Webseite Mukoviszidose e.V.

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 1002 Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt insbesondere daher in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kaftrio (Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information\_de.pdf

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

#### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2021).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erhalten Best-Supportive-Care. Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

#### Behandlungsdauer:

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlung sdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlung s- tage/Patient / Jahr				
Zu bewertendes Arzneimitte	el							
Ivacaftor/Tezacaftor/ Elexacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365				
Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich							
Zweckmäßige Vergleichstherapie								
Best-Supportive-Care	Patientenindivid	uell unterschiedlic	h					

# Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungs -tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs -tag	Behand lungs- tage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnittsver- brauch nach Wirkstärke				
Zu bewertendes	Arzneimittel								
Ivacaftor/Teza caftor/Elexacaf tor	150 mg/100 mg/200 mg	150 mg/100 mg/200 mg	2 x 75 mg/50 mg/100 mg	365	730 x 75 mg/50 mg/100 mg				
Ivacaftor	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg				
Best- Supportive- Care	Best- Patientenindividuell unterschiedlich Supportive-								
Zweckmäßige V	Zweckmäßige Vergleichstherapie								
Best- Supportive- Care	Patientenindividuell unterschiedlich								

# Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der 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.

#### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs -größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte				
Zu bewertendes Arzneimitte	l								
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexa- caftor 75 mg/50 mg/100 mg	56 FTA	12.867,29 €	1,77 €	734,27 €	12.131,25 €				
Ivacaftor 150 mg	56 FTA	16.432,12 €	1,77 €	937,86 €	15.492,49 €				
Best-Supportive-Care	Patientenir	ndividuell unters	chiedlich						
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Best-Supportive-Care Patientenindividuell unterschiedlich									
Abkürzungen: FTA=Filmtabletten									

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

#### 3. Bürokratiekosten

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

#### 4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. Februar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 26. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (<a href="www.g-ba.de">www.g-ba.de</a>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Januar 2021 statt.

Das vom IQWiG erstellten Addendum wurde dem G-BA am 28. Januar 2021 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Februar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2020	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	6. Januar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Januar 2021 3. Februar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Februar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# 5. Beschluss

Vom 18. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 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 18. Februar 2021 (BAnz AT 23.03.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor wie folgt ergänzt:

#### Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Beschluss vom: 18. Februar 2021 In Kraft getreten am: 18. Februar 2021

BAnz AT 08.04.2021 B4

## Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. August 2020):

Kaftrio 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 im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen.

#### Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen.

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

<u>Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot sind und eine F508del-Mutation</u> im CFTR-Gen sowie eine Mutation mit Minimalfunktion auf dem zweiten Allel aufweisen:

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

**Best Supportive Care** 

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen

#### Studienergebnisse nach Endpunkten:4

**Studie VX17-445-102** (parallel, multizentrisch, doppelblind, randomisiert kontrolliert über 24 Wochen): Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (IVA/TEZ/ELX + IVA) + Best Supportive Care (BSC) vs. Placebo + Best Supportive Care (Placebo + BSC)

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung				
Mortalität	$\leftrightarrow$	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede				
Morbidität	<b>↑</b>	Vorteile im Endpunkt pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen, sowie in den Domänen des CFQ-R Atmungssystem und Gewichtsprobleme				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	1	Vorteile in allen Domänen des CFQ-R ir der Kategorie Lebensqualität				
Nebenwirkungen	$\leftrightarrow$	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
- Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

#### Mortalität

Studie VX17-445-102 Endpunktkategorie Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC	Placebo + BSC	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC						
Mortalität									
Es traten keine Todesfälle auf									

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 01. Dezember 2020) sowie des Amendment, sofern nicht anders indiziert.

# Morbidität

Studie VX17-445- 102 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IV	/A/TEZ/EL + BS(			Placebo -	IVA/TEZ/ ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Anzahl Ereigni sse n	Personen mit min- destens einem Ereignis, n (%)	N	Anzahl Ereigni sse n	Personen mit min- destens einem Ereignis, n (%)	Rate Ratio <sup>3)</sup> [95%-KI]; p-Wert
Morbidität							
Pulmonale Ex	azerba	tionen <sup>1)</sup>					
pulmonale Exazerba- tionen	200	41	31 (15,5)	203	113	76 (37,4)	0,37 [0,25; 0,55]; < 0,0001
Hospitalisier- ungen wegen pulmonaler Exazerbation	200	9	7 (3,5)	203	32	27 (13,3)	0,29 [0,14, 0,61]; 0,0010

Studie VX17-445- 102 Endpunkt -kategorie Endpunkt	ı	VA/TEZ/E + B\$		/A		Placebo	IVA/TEZ/ ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC		
	Ba	seline	Verä un	olute inder- g zu che 24	Bas	seline	Verä un	olute inder- g zu che 24	MD <sup>6)</sup> [95 %-KI]; p-Wert;
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Hedges' g [95%-KI]
Morbidität									
FEV1%									
FEV1 (absolute Veränder- ung)	200	61,6 (15,0)	196	13,9 (0,6)	203	61,3 (15,5)	203	-0,4 (0,5)	14,3 [12,7; 15,8]; < 0,0001
Schweißch	loridko	nzentratio	on [mm	ol/l] (erg	jänzend	d dargeste	ellt)		
Schweiß- chlorid (absolute	199	102,30 (11,85)	199	-42,19 (0,92)	201	102,93 (9,78)	201	-0,35 (0,92)	-41,84 [-44,40; -39,28]; < 0,0001

Studie VX17-445- 102 Endpunkt -kategorie Endpunkt	ľ	VA/TEZ/E + B		/A	Placebo + BSC				IVA/TEZ/ ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	Bas	seline	Vera un	solute inder- g zu che 24	Bas	seline	Vera un	solute änder- g zu che 24	MD <sup>6)</sup> [95 %-KI]; p-Wert;
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Hedges' g [95%-KI]
Veränder- ung)									
Body-Mass	-Index	(BMI) <sup>1)</sup>	•	•			•	•	
BMI ([kg/m²] absolute Veränder- ung)	200	21,49 (3,07)	198	1,13 (0,07)	203	21,31 (3,14)	202	0,09 (0,07)	1,04 [0,85; 1,23]; < 0,0001
BMI (z-Score, absolute Verän- derung)	71	-0,37 (0,79)	64	0,34 (0,05)	74	-0,40 (0,98)	68	0,04 (0,05)	0,30 [0,17; 0,43]; < 0,0001

Studie VX17-445- 102 Endpunkt- kategorie	IV	A/TEZ/EL) + BSC		I	Placebo +	IVA/TEZ/ ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC	
Endpunkt	N	MW (SD)	Anzahl der Respon der, n (%)	N	MW (SD)	Anzahl der Respon der, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>
Morbidität							
Symptomatik-	Cystic	Fibrosis	Questionn	aire-Re	vised (CF	Q-R) <sup>1),5),16)</sup>	
Atmungs- system	200	68,28 (16,91)	103 (51,5)	203	69,98 (17,76)	14 (6,9)	7,55 [4,48; 12,72]; < 0,0001
gastro- intestinale Symptome	200	83,06 (18,1)	29 (14,5)	203	83,36 (16,89)	25 (12,32)	1,17 [0,71; 1,92]; 0,5349
Gewichts- probleme <sup>9)</sup>	185	74,41 (30,99)	62 (33,51)	179	74,12 (31,71)	32 (17,88)	1,91 [1,31; 2,77]; 0,0007

# Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie VX17-445- 102 Endpunkt- kategorie	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			F	Placebo +	IVA/TEZ/ ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC	
Endpunkt	N	MW (SD)	Anzahl der Respon der, n (%)	N	MW (SD)	Anzahl der Respon der, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>
Gesundheitsb	ezoger	ne Lebens	qualität				
Symptomatik	- Cystic	Fibrosis	Questionn	aire-Re	evised (Cl	<b>-Q-R)</b> <sup>1),5),16)</sup>	
Körperliches Wohlbe- finden	200	76,5 (21,7)	51 (25,50)	203	76,4 (21,6)	12 (5,91)	4,38 [2,42; 7,94]; < 0,0001
Gefühlslage	200	82,05 (16,0)	22 (11,0)	203	80,2 (16,7)	8 (3,94)	2,77 [1,27; 6,07]; 0,0108
Vitalität <sup>9)</sup>	185	62,8 (17,1)	46 (24,86)	179	63,8 (18,3)	6 (3,35)	7,51 [3,30; 17,07]; < 0,0001
Soziale Einschränk- ungen	203	70,5 (17,0)	34 (17,0)	200	68,8 (17,9)	10 (4,93)	3,48 [1,77; 6,83]; 0,0003
Rollenfunk- tion <sup>9)</sup>	185	81,7 (17,5)	30 (16,22)	179	83,3 (15,2)	7 (3,91)	4,17 [1,88; 9,23]; 0,0004
Körperbild	200	78,8 (22,1)	34 (17,0)	203	77,2 (23,5)	18 (8,87)	1,91 [1,12; 3,26]; 0,0179
Ess- störungen	200	90,0 (17,9)	22 (11,0)	203	89,1 (17,5)	11 (5,42)	2,06 [1,03; 4,10]; 0,0398
Therapie- belastung	200	59,2 (19,2)	33 (16,5)	203	61,4 (20,2)	9 (4,43)	3,72 [1,83; 7,57]; 0,0003
Subjektive Gesundheits- einschätzung	185	63,5 (20,5)	77 (41,62)	179	64,2 (20,1)	10 (5,59)	7,45 [4,01; 13,98]; < 0,0001

# Nebenwirkungen<sup>10),11)</sup>

Studie VX17-445-102 Endpunkt- kategorie Endpunkt	IVA/	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC		acebo + BSC	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR <sup>12)</sup> [95%-KI]; p-Wert		
Nebenwirkungen							
UE	202	187 (92,6)	201	187 (93,0)	_13)		
UE Grad ≥ 3 oder 4	202	19 (9,4)	201	9 (4,5)	2,10 [0,97; 4,53]; 0,058 <sup>14)</sup>		
SUE	202	20 (9,9)	201	16 (8,0)	1,24 [0,66; 2,33]; 0,496 <sup>14)</sup>		
UE, das zum Abbruch der Studienmedi- kation führte	202	2 (1,0)	201	0	4,98 [0,24; 102,99]c; 0,212 <sup>15)</sup>		

- 1) Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.
- 2) Mittelwertdifferenz anhand MMRM berechnet: adjustiert für Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich), Behandlung, Visite, Behandlung × Visite als feste Effekte im Modell.
- 3) Rate Ratio: Negatives binomiales Regressionsmodell mit festem Behandlungseffekt sowie kontinuierlichem Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) als Kovariaten.
- 4) Relatives Risiko: Generalisiertes lineares Modell: Behandlungsgruppe, Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) als Kovariaten.
- 5) Score: 0–100; höhere Werte entsprechen einer geringeren Symptomatik bzw. besseren Lebensqualität.
- 6) Mittelwertdifferenz anhand MMRM berechnet: Daten von allen verfügbaren Visiten bis zur 24. Woche, wobei Behandlung, Visite und Behandlung × Visite als fixe Effekte und Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) als Kovariate angegeben wurden.
- 7) Domäne "Gewichtsprobleme" ist nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten.
- 8) Gepoolte Version "Kinder von 12 bis 13" und "Jugendliche und Erwachsene"
- 9) Domäne nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten.
- 10) UE, die als Todesfall oder mit dem MedDRA Preferred Term "infective exacerbations of cystic fibrosis" kodiert wurden, waren nicht Bestandteil der Analyse, da diese Ereignisse explizit als eigener Endpunkt berichtet wurden.
- 11) Alle Patientinnen und Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.
- 12) Effektschätzer basierend auf den Angaben des Modul 4.
- 13) Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar.
- 14) Berechnung des RR anhand einer Vierfeldertafel. In Modul 4 wurde nicht angegeben, ob die Berechnung des RR unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) erfolgte, welche für die Randomisierung verwendet wurden.
- 15) Berechnung übernommen aus IQWIG Nutzenbewertung Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation))
- 16) Verbesserung um mind. 15 Punkte. Auswertungen für Verschlechterungen liegen nicht vor.

Abkürzungen: CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FAS: Full Analysis Set; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; MW: Mittelwert; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung

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

<u>Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot sind und eine F508del-Mutation</u> im CFTR-Gen sowie eine Mutation mit Minimalfunktion auf dem zweiten Allel aufweisen

#### ca. 1000 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 Kaftrio (Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information\_de.pdf

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

#### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient					
Zu bewertendes Arzneimittel						
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	158.139,51 €					
+ Ivacaftor	100.977,84 €					
Gesamtkosten	259.117,35 €					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich					
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich					

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021)

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 18. Februar 2021 in Kraft.

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

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende

Prof. Hecken

#### 6. Anhang

#### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



# Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 8. April 2021 BAnz AT 08.04.2021 B4 Seite 1 von 5

#### 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)
lvacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor
(Überschreitung 50-Millionen-Euro-Grenze, Zystische Fibrose,
Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren
[heterozygot bezüglich F508del- und MF-Mutation])

Vom 18. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 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 18. Februar 2021 (BAnz AT 23.03.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

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

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. August 2020):

Kaftrio 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 im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions-(MF-)Mutation aufweisen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Februar 2021):

Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions-(MF-)Mutation aufweisen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen sowie eine Mutation mit Minimalfunktion auf dem zweiten Allel aufweisen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best Supportive Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:1

Studie VX17-445-102 (parallel, multizentrisch, doppelblind, randomisiert kontrolliert über 24 Wochen): Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor (IVA/TEZ/ELX + IVA) + Best Supportive Care (BSC) vs. Placebo + Best Supportive Care (Placebo + BSC)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	<b>↔</b>	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität		Vorteile im Endpunkt pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen, sowie in den Domänen des CFQ-R Atmungssystems und Gewichtsprobleme

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Dezember 2020) sowie des Amendment, sofern nicht anders indiziert.

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

Veröffentlicht am Donnerstag, 8. April 2021 BAnz AT 08.04.2021 B4 Seite 2 von 5

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<b>↑</b>	Vorteile in allen Domänen des CFQ-R in der Kategorie Lebensqualität
Nebenwirkungen	<b>↔</b>	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

#### Erläuterungen:

- ### 1: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
  ### 1: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
  ### 1: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
  #### 1: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
  #### 2: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
  #### 2: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
  ### 1. b.: nicht bewertbar

M	lo	rta	lit	ät

Studie VX17-445-102 Endpunktkategorie			IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC
Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC	Placebo + BSC	vs. Placebo + BSC

#### Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf

#### Morbidität

	IVA/T	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			Placebo + 6	BSC	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
Studie VX17-445-102 Endpunktkategorie Endpunkt	N	Anzahl Ereignisse n	Personen mit min- destens einem Ereignis, n (%)	N	Anzahl Ereignisse n	Personen mit min- destens einem Ereignis, n (%)	Rate Ratio <sup>3</sup> [95 %-Kl]; p-Wert
Morbidität							
Pulmonale Exazerbationen <sup>1</sup>							
pulmonale Exazerbationen	200	41	31 (15,5)	203	113	76 (37,4)	0,37 [0,25; 0,55]; < 0,0001
Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbation	200	9	7 (3,5)	203	32	27 (13,3)	0,29 [0,14, 0,61]; 0,0010

Studie VX17-445-102	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			Placebo + BSC				IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC	
Endpunktkategorie Endpunkt	Ba	aseline	Absolute Verände- rung zu Woche 24		Baseline		Absolute Verände- rung zu Woche 24		MD <sup>6</sup> [95 %-KI]; p-Wert;
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Hedges' g [95 %-KI]
Morbidität									
FEV1%									
FEV1 (absolute Veränderung)	200	61,6 (15,0)	196	13,9 (0,6)	203	61,3 (15,5)	203	-0,4 (0,5)	14,3 [12,7; 15,8]; < 0,0001
Schweißchloridkonzer	ntration	[mmol/l] (e	rgänze	nd dargeste	ellt)				
Schweißchlorid (absolute Verände- rung)	199	102,30 (11,85)	199	-42,19 (0,92)	201	102,93 (9,78)	201	-0,35 (0,92)	-41,84 [-44,40; -39,28]; < 0,0001
Body-Mass-Index (BN	ЛI) <sup>1</sup>								
BMI ([kg/m²] absolute Veränderung)	200	21,49 (3,07)	198	1,13 (0,07)	203	21,31 (3,14)	202	0,09 (0,07)	1,04 [0,85; 1,23]; < 0,0001
BMI (z-Score, absolute Veränderung)	71	-0,37 (0,79)	64	0,34 (0,05)	74	-0,40 (0,98)	68	0,04 (0,05)	0,30 [0,17; 0,43]; < 0,0001

Veröffentlicht am Donnerstag, 8. April 2021 BAnz AT 08.04.2021 B4 Seite 3 von 5

	IVA/T	EZ/ELX + N	/A + BSC		Placebo + I	BSC	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
Studie VX17-445-102 Endpunktkategorie Endpunkt	N	MW (SD)	Anzahl der Re- sponder, n (%)	N	MW (SD)	Anzahl der Re- sponder, n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>4</sup>
Morbidität		•	•	•	•		
Symptomatik – Cystic Fibrosis Qu	estion	naire-Revis	ed (CFQ-F	R) <sup>1, 5, 1</sup>	6		
Atmungssystem	200	68,28 (16,91)	103 (51,5)	203	69,98 (17,76)	14 (6,9)	7,55 [4,48; 12,72]; < 0,0001
gastrointestinale Symptome	200	83,06 (18,1)	29 (14,5)	203	83,36 (16,89)	25 (12,32)	1,17 [0,71; 1,92]; 0,5349
Gewichtsprobleme <sup>9</sup>	185	74,41 (30,99)	62 (33,51)	179	74,12 (31,71)	32 (17,88)	1,91 [1,31; 2,77]; 0,0007
Gesundheitsbezogene Lebensqu	alität						
	IVA/T	EZ/ELX + N	/A + BSC		Placebo + I	BSC	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
Studie VX17-445-102 Endpunktkategorie Endpunkt	N	MW (SD)	Anzahl der Re- sponder, n (%)	N	MW (SD)	Anzahl der Re- sponder, n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert⁴
Gesundheitsbezogene Lebensqua							
Symptomatik – Cystic Fibrosis Qu	estion	naire-Revis	ed (CFQ-F	R) <sup>1, 5, 1</sup>	6		
Körperliches Wohlbefinden	200	76,5 (21,7)	51 (25,50)	203	76,4 (21,6)	12 (5,91)	4,38 [2,42; 7,94]; < 0,0001
Gefühlslage	200	82,05 (16,0)	22 (11,0)	203	80,2 (16,7)	8 (3,94)	2,77 [1,27; 6,07]; 0,0108
Vitalität <sup>9</sup>	185	62,8 (17,1)	46 (24,86)	179	63,8 (18,3)	6 (3,35)	7,51 [3,30; 17,07]; < 0,0001
Soziale Einschränkungen	203	70,5 (17,0)	34 (17,0)	200	68,8 (17,9)	10 (4,93)	3,48 [1,77; 6,83]; 0,0003
Rollenfunktion <sup>9</sup>	185	81,7 (17,5)	30 (16,22)	179	83,3 (15,2)	7 (3,91)	4,17 [1,88; 9,23]; 0,0004
Körperbild	200	78,8 (22,1)	34 (17,0)	203	77,2 (23,5)	18 (8,87)	1,91 [1,12; 3,26]; 0,0179
Essstörungen	200	90,0 (17,9)	22 (11,0)	203	89,1 (17,5)	11 (5,42)	2,06 [1,03; 4,10]; 0,0398
Therapiebelastung	200	59,2 (19,2)	33 (16,5)	203	61,4 (20,2)	9 (4,43)	3,72 [1,83; 7,57]; 0,0003
Subjektive Gesundheitseinschät- zung <sup>9</sup>	185	63,5 (20,5)	77 (41,62)	179	64,2 (20,1)	10 (5,59)	7,45 [4,01; 13,98]; < 0,0001
Nebenwirkungen <sup>10, 11</sup>							
Studie VX17-445-102	IVA/T	EZ/ELX + N	/A + BSC		Placebo + I	BSC	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
Endpunktkategorie Endpunkt	N		ten mit s n (%)	N		ten mit s n (%)	RR <sup>12</sup> [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen		, ,	·	•	, ,	-	-
UE	202	187	(92,6)	201	187 (93,0)		_13
UE Grad ≥ 3 oder 4	202	19 (	(9,4)	201	9 (4,5)		2,10 [0,97; 4,53]; 0,058 <sup>14</sup>
SUE	202	20 (	(9,9)	201	16 (8,0)		1,24 [0,66; 2,33]; 0,496 <sup>14</sup>



Veröffentlicht am Donnerstag, 8. April 2021 BAnz AT 08.04.2021 B4 Seite 4 von 5

Studie VX17-445-102	IVA/T	EZ/ELX + IVA + BSC		Placebo + BSC	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
Endpunktkategorie Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR <sup>12</sup> [95 %-KI]; p-Wert
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	202	2 (1,0)	201	0	4,98 [0,24; 102,99]; 0,212 <sup>15</sup>

- 1 Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer CFTR-Mutation, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.
- 2 Mittelwertdifferenz anhand MMRM berechnet: adjustiert für Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich), Behandlung, Visite, Behandlung × Visite als feste Effekte im Modell.</p>
- 3 Rate Ratio: Negatives binomiales Regressionsmodell mit festem Behandlungseffekt sowie kontinuierlichem Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (m\u00e4nnlich vs. weiblich) als Kovariaten.</p>
- 4 Relatives Risiko: Generalisiertes lineares Modell: Behandlungsgruppe, Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) als Kovariaten.</p>
- 5 Score: 0 100; höhere Werte entsprechen einer geringeren Symptomatik bzw. besseren Lebensqualität.
- 6 Mittelwertdifferenz anhand MMRM berechnet: Daten von allen verfügbaren Visiten bis zur 24. Woche, wobei Behandlung, Visite und Behandlung × Visite als fixe Effekte und Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) als Kovariate angegeben wurden.
- 7 Domäne "Gewichtsprobleme" ist nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten.
- 8 Gepoolte Version "Kinder von 12 bis 13" und "Jugendliche und Erwachsene".
- 9 Domäne nicht in der Fragebogenversion für Kinder enthalten.
- 10 UE, die als Todesfall oder mit dem MedDRA Preferred Term "infective exacerbations of cystic fibrosis" kodiert wurden, waren nicht Bestandteil der Analyse, da diese Ereignisse explizit als eigener Endpunkt berichtet wurden.
- 11 Alle Patientinnen und Patienten, die ≥ 1 Dosis der Studienmedikation erhielten.
- 12 Effektschätzer basierend auf den Angaben des Moduls 4.
- 13 Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar.
- 14 Berechnung des RR anhand einer Vierfeldertafel. In Modul 4 wurde nicht angegeben, ob die Berechnung des RR unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren Baseline-FEV1% (< 70 vs. ≥ 70 %), Alter bei Screening (< 18 vs. ≥ 18 Jahre) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) erfolgte, welche für die Randomisierung verwendet wurden.
- 15 Berechnung übernommen aus IQWiG Nutzenbewertung Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bezüglich F508del- und MF-Mutation)).
- 16 Verbesserung um mindestens 15 Punkte. Auswertungen für Verschlechterungen liegen nicht vor.

Abkürzungen: CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; FAS: Full Analysis Set; FEV1%: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; IVA/TEZ/ELX: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; KI: Konfidenz-intervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se; MMRM: Gemischtes Modell für wiederholte Messwerte; MW: Mittelwert; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung

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

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot sind und eine F508del-Mutation im CFTR-Gen sowie eine Mutation mit Minimalfunktion auf dem zweiten Allel aufweisen

ca. 1 000 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 Kaftrio (Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information\_de.pdf

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

#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	158 139,51 €
+ Ivacaftor	100 977,84 €
Gesamtkosten	259 117,35 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Raba	tte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021)

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



Veröffentlicht am Donnerstag, 8. April 2021 BAnz AT 08.04.2021 B4 Seite 5 von 5

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Februar 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende Prof. Hecken

#### B. Bewertungsverfahren

## 1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. August 2020 ein Dossier zur Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zu der Anzahl der Patienten wurde dem G-BA am 28. Januar 2021 übermittelt.

#### 2. Bewertungsentscheidung

# 2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

#### 2.2 Nutzenbewertung

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

# 2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden 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 Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

#### 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlun



#### Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del und MF-Mutation))

#### Steckbrief

- Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor
- Handelsname: Kaftrio
- Therapeutisches Gebiet: zystische Fibrose (Stoffwechselkrankheiten)
- Pharmazeutischer Unternehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited
- Orphan Drug: ja

#### Fristen

- Beginn des Verfahrens: 01.09.2020
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 01.12.2020
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2020
- Beschlussfassung: Mitte Februar 2021
- Verfahrensstatus: Stellungnahmeverfahren eröffnet

#### Bemerkungen

#### 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.

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

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

#### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-09-01-D-584)

#### Modul 1

(PDF 397.92 kB)

#### Modul 2

(PDF 686.75 kB)

#### Modul 3

(PDF 1.39 MB)

#### Modul 4

(PDF 16.77 MB)

#### Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

(PDE 305.85 kB) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/583/

01.12.2020 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlun

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2020 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung G-BA** 

(PDF 1.28 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 209.70 kB)

Stellungnahmen

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlun

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2020
- Mündliche Anhörung: 11.01.2021
   Bitte melden Sie sich bis zum 04.01.2021 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 Ärztegesellschaften 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 22.12.2020 elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/</a>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile Stellungnahme - Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor - 2020-09-01-D-584). 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 RISFormat 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 11.01.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.01.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.09.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/583/

01.12.2020 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlun Letzte Änderungen   als RSS-Feed	
https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/583/	01.12.2020 - Seite 4 von 4

# 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



#### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.01.2021 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

#### **Ablauf**

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 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

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

#### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.	21.12.2020
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	17.12.2020
Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM)/ AG CF in der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)	
Prof. Stahl/ Dr. Hammermann	21.12.2020
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	21.12.2020
Universitätsmedizin Essen, Dr. Sutharsan	22.12.2020
BIO Deutschland e. V.	22.12.2020
DGP, AGAM	
PD Dr. Schwarz (Charité-Universitätsmedizin Berlin)	22.12.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2020
Prof. Rainald Fischer, Mukoviszidose-Zentrum München-	
West	22.12.2020
Dr. Poplawska, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin,	
Universitätsmedizin Mainz	22.12.2020

# 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.						
Bönisch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Petry, Hr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Banik, Hr. Dr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Schmeding, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bundesverband der Pharmaze	utischen Ind	dustrie e. \	/. (BPI)			
Wilken, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Kopp, Hr. (Vertex)	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM)/ AG CF in der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), Prof. Stahl/ Dr. Hammermann						
Hammermann, Fr. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Stahl, Fr. PD Dr.	nein	nein	ja	ja	nein	nein
AbbVie Deutschland GmbH &	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG					
Maaske, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Dietz, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Universitätsmedizin Essen, Dr. Sutharsan						
Sutharsan, Hr. Dr.	nein	nein	ja	ja	nein	nein
BIO Deutschland e. V.						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Tyler-Weishaupt, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kahnert, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGP, AGAM; PD Dr. Schwarz (Charité-Universitätsmedizin Berlin)						
Schwarz, Hr. PD Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein

#### 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

Datum	21.12.2020
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) Kaftrio®
	Anwendungsgebiet A - heterozygot bzgl. F508del und MF-Mutation
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)
Bewertung der Patientenrelevanz des Endpunktes <i>Forced Expiratory Volume in 1 Second</i> (FEV <sub>1</sub> %):	Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV1), das als Anteil des forcierten
FEV₁% als nicht patientenrelevant noch einmal eingegangen werden. Die	Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV1 % dargestellt
Veränderung der Lungenfunktion, gemessen anhand des FEV <sub>1</sub> %, ist weithin als zentraler Parameter für den klinischen Nutzen bei Cystischer Fibrose (CF; auch Mukoviszidose genannt) anerkannt und ein für die Patienten relevanter	wird, wurde in den Studien 102 als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung
Parameter mit sowohl diagnostischer als auch prognostischer Bedeutung.  Seit 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) dies in	gemessen. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von
erschiedenen bisher durchgeführten Nutzenbewertungen kontrovers gesehen nd noch im Dezember 2020 eingeschätzt, dass "unterschiedliche	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.
Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁% im G-BA" bestehen (1).	Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur
Seither sind keine neueren Erkenntnisse bekannt, die zu dieser Herabstufung der Patientenrelevanz-Einschätzung geführt haben könnten. Es gibt keine über	Patientenrelevanz des FEV1%. Die
die in Abschnitt 4.5.4, Modul 4, des Anwendungsgebietes A (AWG A) aufgeführten zahlreichen Publikationen zur Patientenrelevanz dieses Lungenfunktionsparameters hinausgehende neue Publikationen.	Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.
Kurz seien im Folgenden noch einmal die Kernargumente für die Begründung der Patientenrelevanz des FEV <sub>1</sub> % zusammengefasst (ergänzend zu den Ausführungen im Abschnitt 4.5.4 des Moduls 4A).	
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. Aufgrund dessen ist die Patientenrelevanz der	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
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 (2). Sowohl in der klinischen Praxis als auch in klinischen Studien ist FEV <sub>1</sub> % ein validierter und der gebräuchlichste Parameter und Endpunkt zur Abbildung der Lungenfunktion von Patienten mit CF (3, 4). FEV <sub>1</sub> % beschreibt den klinischen Zustand von Patienten mit CF.	
Änderung der Lungenfunktion über das Patientenalter:	
Alle zwölf verfügbaren <i>Peer-Reviewed Longitudinal-</i> Studien zu Kindern mit CF weisen intraindividuelle Abfälle ihrer Lungenfunktion nach (5). Ein belegter Nutzen früher gegenüber später Diagnose der CF ist die verbesserte Lungenfunktion (5). Dies betont der G-BA auch in der Kinder-Richtlinie, in der es heißt, dass das Screening von Neugeborenen auf Mukoviszidose eine deutlich frühere Diagnose und folglich früher einsetzende Therapie ermöglicht, da bereits in den ersten Lebenswochen in Folge eines genetischen Proteindefektes zähflüssige Sekrete, insbesondere in der Lunge, der Leber und der Bauchspeicheldrüse zu schweren Funktionsstörungen der Organe führen können (6).	
Bei Patienten mit CF verschlechtert sich die Lungenfunktion sukzessiv, welches mit einem mit dem Lebensalter der Patienten zunehmendem FEV <sub>1</sub> %-Abfall einhergeht. 2013 hatten in den USA bereits ca. 30 % der 18-jährigen Patienten mit CF ein FEV <sub>1</sub> % von unter 70 %, und 7 % hatten ein FEV <sub>1</sub> % von nur noch unter 40 % (7). Mit symptomatischen Behandlungsmethoden allein, d.h. ohne Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Modulatoren wie Kaftrio <sup>®</sup> , Symkevi <sup>®</sup> , Kalydeco <sup>®</sup> und Orkambi <sup>®</sup> , beträgt der	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
FEV <sub>1</sub> %-Abfall bei CF-Patienten typischerweise jedes Jahr 1-3 % (8). Die Verlangsamung des FEV <sub>1</sub> %-Abfalls stellt ein wichtiges, für die Patienten relevantes, Therapieziel von CFTR-Modulatoren dar (9).	
Assoziierung der Lungenfunktion mit dem Überleben:	
Eine Verschlechterung des FEV <sub>1</sub> % um 10 % geht mit einer zweifach erhöhten 2-Jahres-Sterblichkeit einher. Bei einem FEV <sub>1</sub> % unter 30 % wurden in der Vergangenheit 2-Jahres-Mortalitätsraten von über 50 % beobachtet (10), gemäß einer anderen Arbeit beträgt das mediane Überleben bei solchen Patienten 5 Jahre (11). Der Wert von 30 % ist darüber hinaus ein wichtiges Kriterium der Listung zur Lungentransplantation (12).	
Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor Lungentransplantationen aufschieben bzw. verhindern könnte (13, 14). In einer retrospektiven Multi-Center-Studie mit erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Lungenerkrankung wurden sowohl statistisch signifikant weniger leitlinienbasierte Diskussionen von Lungentransplantationen beobachtet als auch statistisch signifikant weniger Überweisungen zur Evaluation einer Lungentransplantation nach Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor vorgenommen (13). Auch Untersuchungen von pädiatrischen Patienten mit weit fortgeschrittener Lungenerkrankung legten nahe, dass die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor die Notwendigkeit einer Lungentransplantation verhindern oder zumindest für einige Zeit aufschieben kann (14).	
Auch die Daten des deutschen Mukoviszidose-Registers zeigen, dass die Sterblichkeit mit dem FEV <sub>1</sub> % korreliert. "Von den 131 Patienten, die 1995 eine FEV <sub>1</sub> unter 80% hatten, verstarben bis Ende 2012 49 Patienten (37,4%). Von den 54 Patienten, die 1995 eine FEV <sub>1</sub> von 80 % und besser hatten, verstarben	

Stellunghenmer. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
bis Ende 2012 sechs Patienten (11,1 %, p < 0,01) (siehe Abb. 8.6)."(15). Diese Angaben waren in keinem der später erschienenen Registerberichte mehr enthalten.	
Mindestens 80 % der CF-bedingten Sterbefälle resultieren direkt oder indirekt aus dem Verlust der Lungenfunktion (16).	
Gesamteinschätzung:	
Zusammenfassend, 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.	
Den $FEV_1\%$ -Abfall aufzuhalten oder den $FEV_1\%$ -Wert zu verbessern, ist somit kritisch für die Verbesserung der Morbidität sowie zur Senkung des Mortalitätsrisikos der CF-Patienten.	
Vertex bittet den G-BA, die Einschätzung zur Patientenrelevanz des Lungenfunktionsparameters FEV₁% zu überprüfen.	
Patientenrelevanz der Konzentration von Chlorid im Schweiß:	Die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß wird
Die Messung der Schweißchlorid-Konzentration mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese dient der direkten Erfassung der CFTR-Aktivität in vivo 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	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

#### Allgemeine Anmerkung

CFTR-Proteine zu beurteilen.

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 Konzentration von Chlorid im Schweiß führt (17). Eine Chloridkonzentration im Schweiß von 60 mmol/l wird dabei als positiver Befund für CF angesehen, während Konzentrationen von <30 mmol/l als physiologisch betrachtet werden (18). Auch in Fachkreisen wird der Schweißtest als wichtig erachtet, da er die Funktionalität des CFTR-Proteins widerspiegelt (19). Folglich kann dieser Parameter eingesetzt werden, um das Ausmaß des Effekts der CFTR-

Modulation, hier Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor auf die Funktionsfähigkeit der

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 der Biomarker Schweißchlorid von der *European Medicines Agency* (EMA) für die Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen. Die EMA sieht in einer deutlichen, signifikanten Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration einen Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit korrelierenden klinischen Nutzen der CFTR-Modulation (20).

Vertex bittet den G-BA, die Einschätzung zur Patientenrelevanz der Schweißchlorid-Konzentration zu überprüfen.

# Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet. Der Endpunkt Schweißchloridkonzentration wurde in der Studie 102 als absolute Veränderung zu Woche 24 erhoben. Es liegt für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration ein statistisch signifikanter Unterscheid zugunsten von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC vor.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bewertung der Endpunkte zur Sicherheit/Verträglichkeit:	Bei den Ergebnissen zur Gesamtrate der unerwünschten

Der G-BA merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass in den Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen - abgesehen von infektiösen pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose, die dahingehend bereits berücksichtigt wurden - weitere Ereignisse enthalten sind, die der Grunderkrankung CF zugeordnet werden könnten und dadurch die Aussagekraft der Ergebnisse zur Sicherheit eingeschränkt würde.

Im vorliegenden Dossier wurden - gemäß den Vorgaben der Modulvorlage bzw. Verfahrensordnung sowie entsprechend der G-BA-Beratung (21) - für die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), schweren UE und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) Auswertungen vorgelegt, bei denen "infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF" als erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben. Für SUE wurden zusätzlich evtl. aufgetretene Todesfälle subtrahiert, da auch diese als Endpunkt separat berichtet werden und ein Doppelreporting zu vermeiden ist.

Ein unerwünschtes Ereignis im Rahmen einer klinischen Studie ist definiert als jedes schädliche Vorkommnis, das einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels widerfährt. Dabei braucht das Ereignis nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung zu stehen. Es schließt jedes neu auftretende Ereignis oder die Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung (z.B. Zunahme ihrer Schwere oder Häufigkeit) ein. Eingeschlossen sind auch Labortests, Elektrokardiogramme, körperliche Untersuchungen und Vitalparameter, bei denen eine klinisch signifikante Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert als UE dokumentiert wird.

Bei den Ergebnissen zur Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) liegen keine Daten zur Effektschätzung vor. Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vertex hat für die Auswertung der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse den <i>Preferred Term</i> (PT) "Infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF" ausgeschlossen. Ereignisse, die unter diesem PT kodiert und berichtet wurden, sind bereits anhand der Terminologie eindeutig als eine Verschlechterung der Grunderkrankung ausgewiesen.	
Wie auch bei der Einstufung eines Ereignisses als "unerwünschte Arzneimittelwirkung" (therapiebezogenes Ereignis) lassen sich die in klinischen Studien als unerwünschte Ereignisse erfassten Symptome und Beschwerden post-hoc auf Basis der PTs nicht nach objektiven Kriterien der Kategorie "krankheitsbezogene Ereignisse" zuordnen. Trotz der standardisierten Kodierung von unerwünschten Ereignissen nach dem <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) ist für eine solche Zuordnung stets eine subjektive medizinische Bewertung notwendig. Durch diese subjektive Komponente ist die Möglichkeit einer Verzerrung nicht auszuschließen. Aus diesem Grund sieht Vertex eine Erweiterung der Liste der Symptome der Grunderkrankung über den PT "Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF" hinaus als nicht sachgerecht an.	
Wie bereits in Stellungnahmen zu zugehörigen Verfahren erläutert, ist selbst bei einem als "infektiöse pulmonale Exazerbation der CF" berichteten Ereignis unklar, ob es auf eine Nebenwirkung zurückzuführen ist oder ein Symptom der Grunderkrankung darstellt. Das Auftreten von pulmonalen Exazerbationen ist in der Indikation unmittelbar ein unerwünschtes Ereignis, das auch für die Krankheitsprognose Relevanz besitzt; Ziel der CF-Behandlung ist es, solche Ereignisse zu verhindern. Es wird letztlich für ein konkretes Ereignis retrospektiv nie zu klären sein, was dafür jeweils kausal war.	
Vertex hatte die Frage nach den Ereignissen, die der G-BA als erkrankungsbezogene Ereignisse in dem Zusammenhang der Auswertung unerwünschter Ereignisse ansieht, im Rahmen des Beratungsantrags gestellt.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der G-BA hatte die Auskunft erteilt, dass außer den separat zu betrachtenden Ereignissen "Progression" und "pulmonale Exazerbation" zusätzliche Analysen von unerwünschten Ereignissen ohne Symptome des Fortschreitens der Grunderkrankung sinnvoll sein können, falls dies operationalisierbar wäre und solche Symptome anhand entsprechender PT identifizierbar seien. Konkrete dafür heranzuziehende Symptome/Ereignisse wurden nicht benannt (21).	
In der Indikation CF wäre eine Trennung von Symptomen/Ereignissen hinsichtlich ihrer Kausalität (allgemeines unerwünschtes Ereignis oder erkrankungsbezogenes Ereignis) belastbar nur negativ zu treffen: bei bestimmten PT ließe sich einschätzen, dass sie mit einer gewissen Plausibilität nicht erkrankungsbezogene Ereignisse sind – aber selbst für diese ist dies nicht sicher zu sagen. Im Indikationsgebiet CF sind Wirksamkeitseffekte und sicherheitsrelevante Ereignisse besonders schwer zu trennen. Versuche, diese Trennung weiter auszudehnen, könnten sogar zu verzerrenden Einschätzungen führen.	
Möglich und vorliegend ist eine separate Betrachtung unerwünschter Ereignisse auf den Detailebenen von <i>System Organ Classes</i> (SOC) und PT. Damit kann im Rahmen der Nutzenbewertung abgeschätzt werden, ob bestimmte, speziell interessierende Ereigniskategorien einen möglicherweise relevanten Einfluss auf die (um die infektiösen pulmonalen Exazerbationen bereinigten) Gesamtraten unerwünschter Ereignisse haben könnten.	
Somit sollte nach der Auffassung von Vertex mit dem Ziel einer umfassenden Bewertung der Sicherheit/Verträglichkeit eines Arzneimittels in der Indikation CF ein selektiver und immer mit einer gewissen Subjektivität behafteter Ausschluss einzelner Ereigniskategorien nicht erfolgen. Dadurch wird absehbar die Einschätzung nicht verlässlicher, sondern eher subjektiver und durch die Aufteilung auf mehrere Einzelkategorien auch weniger	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aussagekräftig. Solche Ausschlüsse könnten im Gegenteil sogar zu einem unrealistischen und verzerrenden Bild führen.	
Im Studienbericht sind die Details der schweren unerwünschten Ereignisse (vom Grad 3 oder 4), schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse detailliert nach SOC und PT aufgeführt (UE Grad 3/4: S. 917-18; sUE: S. 910-912; Abbrüche wegen UE: S. 914 jeweils in (22). Daraus wird nach Auffassung von Vertex ersichtlich, das keine einzelnen Ereignisausprägungen zu einer relevanten Verzerrung der Gesamtbetrachtung dieser Kategorien unerwünschter Ereignisse beigetragen haben kann. Dies auch schon deshalb, da insgesamt nur wenige unerwünschte Ereignisse in den Kategorien UE Grad 3/4, sUE und Abbrüche wegen UE aufgetreten sind.	
Nach Auffassung von Vertex erfüllen die um Ereignisse einer "infektiösen pulmonalen Exazerbation der CF" bereinigten Analysen der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwere UE und SUE die Vorgabe der Modulvorlage und lassen eine unverzerrte Bewertung der Sicherheits-Endpunkte im Rahmen der Nutzenbewertung zu.	

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

# Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

- Cto.i.u.i.g	Stellunghenner. Vertex Phannaceuticais (Ireland) Ltd.				
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
G-BA Nutzen bewert ung S. 16 und S. 46	Anmerkung: Body-Mass-Index (BMI)-Relevanz für CF  Der G-BA spricht dem Endpunkt BMI in der vorliegenden Situation unmittelbare Patientenrelevanz ab, stellt ihn jedoch ergänzend dar. Begründet wird dies damit, dass die mittleren BMI-Werte der Patienten in der Studie VX17-445-102 bei Baseline und zu Woche 24 (auf S. 16 schreibt der G-BA versehentlich "Woche 4") im Normalbereich lägen. Generell wird vom G-BA jedoch auch bestätigt, dass der BMI hinsichtlich einer Normalisierung des Körpergewichts (bei krankheitsbedingtem Untergewicht) bzw. einer Verhinderung von krankheitsbedingtem Untergewicht (bei normalgewichtigen Patienten) für Patienten mit CF relevant ist.  Vertex ist nicht der Auffassung, dass die Patientenrelevanz des Körpergewichts (ausgedrückt mittels des BMI bzw. BMI z-Scores) in der konkreten Bewertungssituation im AWG A in Frage steht. Patienten mit CF haben zeitlebens das Risiko, wegen CF-bedingter Störungen der adäquaten Aufnahme von Nährstoffen untergewichtig zu sein. Insofern gelten für CF-Patienten sogenannte "Zielwerte" für den BMI, die höher liegen, als die Untergrenze des BMI-Normalbereichs für Gesunde von 18,5 kg/m². Dies ist dadurch begründet, dass für CF-Patienten niedrige BMI-Werte auch mit schlechterer Lungenfunktion und schlechterer Prognose verbunden sind.  Dem trägt u.a. die S1-Leitlinie "Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz" der Gesellschaft für Pädiatrische	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. Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI sowie der Veränderung im BMI z-Score zeigte sich in Studie 102 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC, wobei die Relevanz dieses Ausmaßes nicht abschließend beurteilt werden kann, da die eingeschlossenen Patienten in beiden Behandlungsgruppen schon zu Beginn der Studien einen BMI im normalen Bereich aufwiesen.			

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Gastroenterologie und Ernährung Rechnung (23). Unter Verweis auf internationale Konsensus-Komittees (u.a. (24)) werden darin für erwachsene	
	CF-Patienten BMI-Zielwerte von mindestens 22 kg/m² für Frauen und	
	mindestens 23 kg/m² für Männer angegeben. Damit liegen die Patienten der bewertungsrelevanten Studie VX17-445-102 zu Baseline im Mittel deutlich	
	unter diesen Zielwerten, insbesondere wenn man von der tatsächlichen	
	Geschlechter-Verteilung in der Studie von ca. 50:50 ausgeht (der mittlere BMI-Zielwert für die Studienpopulation sollte demnach als mindestens ca.	
	22,5 kg/m² betragen, beträgt jedoch nur 21,4 kg/m²).	
	In Übereinstimmung mit der Relevanz der genannten BMI-Zielwerte der S1-Leitlinie wird auch im aktuellen Auswertungsbericht des deutschen	
	Mukoviszidose-Registers dargestellt, dass die Gesamtheit der CF-Patienten	
	(also ohne Berücksichtigung des Genotyps) über den gesamten Altersbereich ab 18 Jahren die geschlechtsspezifischen Zielwerte nicht erreicht,	
	dahingehend also noch therapeutischer Bedarf besteht (25).	
	Die Erfordernis, den Ernährungszustand der Patientenpopulation speziell im AWG A zu verbessern, wird auch dadurch verdeutlicht, dass der mittlere BMI	
	z-Score für Patienten, die noch nicht das 20. Lebensjahr vollendet haben, bei	
	Baseline der Studie VX17-445-102 im Mittel -0,39 beträgt und damit sogar eine im Mittel bestehende Mangelernährung für die immerhin ca. 36 % der	
	Studienpatienten (104 von 403 Patienten) anzeigt. Die zuvor schon zitierte	
	S1-Leitlinie empfiehlt (ebenfalls basierend auf internationalem Konsensus (24)) für Patienten von 5 bis 18 Jahren das Einhalten des BMI z-Wertes von	
	mindestens 0 (entspricht der 50. BMI-Perzentile) (23). Auch für diese	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Teilpopulation war also das Ziel des Ernährungszustandes von CF-Patienten zu Baseline noch nicht erreicht worden.	
	Daraus folgt nach Auffassung von Vertex, dass für die Patienten im AWG A eine Verbesserung des Ernährungszustandes, gemessen anhand des BMI bzw. BMI z-Scores, relevant ist und daher in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte. Dies insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass ein sehr hoher Anteil (von über 95 %) der Patienten im AWG A unter Pankreasinsuffizienz leidet.	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Überprüfung der Einschätzung der fehlenden Patientenrelevanz des BMI (bzw. BMI z-Scores) und Anerkennung des gezeigten erheblichen Zusatznutzens für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) im Vergleich zur zVT.	
G-BA Nutzen bewert ung	Anmerkung: Bewertung der Patientenrelevanz des Endpunktes "pulmonale Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe":	Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. Für pulmonale Exazerbationen zeigt sich ein
S. 17/18	Der G-BA betrachtet den Endpunkt "pulmonale Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe" nicht. Als Begründung dafür wird angegeben: "Die Antibiotikatherapie i. v. aufgrund pulmonaler Exazerbation lässt hingegen keine weiteren patientenrelevanten Aussagen (z. B. Aussagen	statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	über schwere Exazerbationen) zu und ist bereits durch die pulmonalen Exazerbationen, die zu Hospitalisierung führen, abgebildet." (26)	
	Vertex bittet im Rahmen dieser Stellungnahme darum, diese Einschätzung zu überprüfen.	
	Wie ein Blick auf die Anzahl der Ereignisse in Modul 4 A und im Studienbericht zeigt, ist die Aussage nicht plausibel. Die Anzahl der i.v. verabreichten Antibiosen ist in beiden Behandlungsarmen höher als die Anzahl der Hospitalisierungen; im <i>Best Supportive Care</i> (BSC)-Arm ist der Unterschied sogar sehr deutlich, wodurch bereits erkennbar wird, dass die Kombinationstherapie aus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) im Vergleich zu BSC insgesamt das Auftreten schwerer Exazerbationen deutlich zu reduzieren vermag – sowohl für Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe als auch Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen. Konkret ergeben sich folgende Werte:	
	<ul> <li>BSC: 51 i.vAntibiosen (bei 42 Patienten), 32 Hospitalisierungen (bei 27 Patienten);</li> <li>IVA/TEZ/ELX (+IVA): 11 i.vAntibiosen (bei 9 Patienten), 9 Hospitalisierungen (bei 7 Patienten)</li> </ul>	
	Somit können pulmonale Exazerbationen mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe nicht durch die pulmonalen Exazerbationen, die zu Hospitalisierung führen, abgebildet sein. Ambulant verabreichte i.vAntibiosen, die in der bewertungsrelevanten Studie durchaus auftraten, sind	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	schwere patientenrelevante Ereignisse und sollten nicht außer Acht gelassen werden.	
	Im Folgenden werden nochmals die Argumente für die besondere Patientenrelevanz der pulmonalen Exazerbationen, die zu einer i.vGabe von Antibiotika führen, aufgeführt.	
	In der Studie VX17-445-102 waren bis auf ein einziges Ereignis (von insgesamt 41, d.h. ca. 2 %) alle Hospitalisierungen aufgrund pulmonaler Exazerbation auch mit einer i.vGabe von Antibiotika verbunden. Der G-BA attestiert pulmonalen Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung führen, eine besondere Schwere und damit Patientenrelevanz. Wenn der Schweregrad einer pulmonalen Exazerbation keinen Zusammenhang mit der Applikationsform der verabreichten Antibiotika hätte, würde man erwarten, dass eine gewisse Anzahl der zu Hospitalisierungen führenden pulmonalen Exazerbationen ausschließlich mit oralen bzw. inhalativen Antibiotika und nicht mit i.v. verabreichten Antibiotika behandelt worden wären. Dies ist aber nur in einem von 41 Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen der Fall, was stark für einen Zusammenhang der Schwere einer pulmonalen Exazerbation mit der i.vGabe von Antibiotika spricht.	
	Die Literatur zur Behandlung pulmonaler Exazerbationen bei CF spricht ebenso deutlich dafür, dass die Applikationsform der verabreichten Antibiotika mit dem Schweregrad zusammenhängt. Milde Exazerbationen werden häufiger mit oral, schwere Exazerbationen jedoch mit i.v. verabreichten Antibiotika behandelt (27). Auch die Tatsache, dass i.v. verabreichte Antibiotika häufig im Rahmen einer Intensivierung der Therapie eingesetzt	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	werden, wenn sich die Symptome durch Gabe oraler bzw. inhalativer Antibiotika nicht bessern bzw. unter dieser Therapie neue Symptome auftreten (28, 29), spricht für die Schwere der i.v. behandelten Exazerbationen. Die im Jahr 2018 aktualisierte S3-Leitlinie "Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus" der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. spricht ganz explizit von einer parenteralen Gabe von Antiinfektiva "bei kritisch kranken Infektionspatienten" und von oraler Verabreichung "nach klinischer Stabilisierung und initial oft auch bei Patienten mit nicht-schwerer Erkrankung"- bringt also die Krankheitsschwere und Applikationsform der Antibiose direkt in Zusammenhang (30).	
	Die Evidenz für unterschiedliche <i>Outcomes</i> von ambulanter und stationär durchgeführter i.vAntibiose bei pulmonalen Exazerbationen der CF zeigen keine klaren Vorteile für eine der beiden (31-34), was sich auch am Fehlen etablierter Leitlinien zur Wahl einer ambulanten vs. stationären Durchführung einer i.vAntibiotikatherapie zeigt (30).	
	Die Entscheidung, ob eine Antibiotikatherapie i.v. durchgeführt wird, hängt, wie oben beschrieben, vom Schweregrad der Exazerbation ab; ob sie ambulant oder stationär durchgeführt wird, hängt jedoch von weiteren medizinischen und verschiedenen sozialen Überlegungen ab (31, 35), nicht ausschließlich von der Schwere der Exazerbation.	
	Auch in der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) im April 2019 hat sich Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler von der Medizinischen Hochschule Hannover zu dieser Frage sehr klar geäußert und gesagt, dass es eine patientenindividuelle	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	ärztliche Entscheidung ist, ob eine schwere Exazerbation, die eine i.V. Antibiotikagabe erforderlich macht, im häuslichen Milieu coupiert werden kann oder ob eine Hospitalisierung vorgenommen wird (1). Er betont dabei, dass gerade in Deutschland und Europa (im Unterschied zu Nordamerika) – und im Unterschied zur Behandlungspraxis noch vor 30 Jahren - versucht wird, Krankenhauseinweisungen besonders bei schweren Exazerbationen durch Abwägung patientenindividueller Faktoren zu vermeiden (1).	
	Vorgeschlagene Änderung: Nach Auffassung von Vertex sollte allen i.v. Antibiosen, unabhängig ob ambulant oder stationär durchgeführt – und gemäß des bisherigen Standpunkts des G-BA – eine besondere Patientenrelevanz zugeschrieben werden.	
G-BA Nutzen bewert	Anmerkung: Validität und Bewertung der Responderanalysen zum Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R) "Atemwegssystem"	Für die Domäne Atmungssystem und Gewichtsprobleme zeigt sich für die Responderanalyse (Verbesserung um
ung S. 20	Im Dossier wurden die Ergebnisse für alle 12 Domänen des CFQ-R, einem für Patienten mit zystischer Fibrose entwickelten und validierten Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität berichtet.	mindestens 15 Punkte) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.
	Besondere Bedeutung kommt dabei der Domäne "Atemwegssystem" zu, was in der spezifischen Bedeutung der Lungenfunktion für Patienten mit CF begründet ist. Für diese Dimension liegt ein für die Patienten in der Indikation validiertes Response-Kriterium vor; ein Patient wird als Responder eingestuft,	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	wenn er mindestens 4 Punkte Verbesserung in dieser Dimension aufweist (36). Für keine andere Dimension des CFQ-R existiert eine etablierte oder validierte Responderdefinition, so dass die Domäne "Atemwegssystem" dahingehend allein steht.	
	Diese Responderdefinition für die Dimension "Atemwegssystem" wurde bei bisherigen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation CF regelhaft von Vertex vorgelegt und zeitweise auch vom G-BA anerkannt. Es diente folgerichtig auch zur Begründung eines patientenrelevanten Zusatznutzens, d.h. der klinischen Relevanz eines Effektes, sofern ein statistisch signifikanter Effekt bezüglich dieses Kriteriums vorlag. Zuletzt war dies beispielsweise im Beschluss zur Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) für bezüglich F508del heterozygote Patienten mit CF ab 12 Jahren vom Mai 2019 der Fall (1).	
	Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung nun anders bewertet und lediglich die gemittelten Änderungen im Studienverlauf zur Relevanzbewertung herangezogen, mit der Begründung, dass dies ein konsistentes Vorgehen (mit den anderen 11 Domänen des CFQ-R) ermögliche (26). Dieses Argument ist fachlich nicht nachvollziehbar.	
	Es widerspricht dem Ansatz einer sachgerechten Bewertung der Lebensqualität, die ganz generell unterschiedliche Skalierungen oder Responderdefinitionen für Einzeldimensionen eines Lebensqualitäts-Instruments beinhalten kann. Das Vorgehen des G-BA verwundert, führt er doch selbst aus, dass es sich um eine ankerbasierte Herleitung der Relevanzschwelle handelt (37). Damit entspricht diese Herleitung der vom	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als präferierte Ermittlungsmethode für ein Responsekriterium bezeichneten (38).	
	Nach den zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung und des Beginns des Nutzenbewertungsverfahrens gültigen Allgemeinen Methoden 5.0 des IQWiG (39) gibt das IQWiG seinerseits an, eine Hierarchie zur Beurteilung der Relevanz zur Anwendung zu bringen – in Abhängigkeit, vom Vorhandensein bestimmter Voraussetzungen. Diese Voraussetzungen sind in der Reihenfolge der Hierarchie (beginnend mit der obersten Hierarchieebene):	
	<ol> <li>Vorliegen einer für die jeweilige Skala begründeten Irrelevanzschwelle für den Gruppenunterschied</li> </ol>	
	<ol> <li>Vorliegen von Responderanalysen über ein validiertes und etabliertes Responsekriterium (im Sinne einer individuellen minimal important difference (MID))</li> </ol>	
	Bewertung der standardisierten Mittelwertdifferenzen unter Verwendung von Hedges' g und dessen Konfidenzintervall	
	Es wird von der jeweils höheren Hierarchiestufe zur nächst niedrigeren fortgeschritten, sofern die jeweils höhere Bedingung nicht erfüllt ist.	
	Im hier vorliegenden Fall gibt es für den CFQ-R Domäne "Atemwegssystem" keine Irrelevanzschwelle auf Gruppenniveau. Insofern sollte das Verfahren It. IQWiG nun mit der Relevanzbewertung auf Ebene 2 fortfahren. Mit dem Responsekriterium von mindestens 4 Punkten Verbesserung liegt das für diese Stufe geforderte validierte und etablierte Kriterium vor, anhand dessen die Relevanzbeurteilung vorgenommen werden kann. Dieses wurde im	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Dossier vorgelegt und diskutiert und führt zu einem Nachweis eines erheblichen Zusatznutzens, da dafür auch die statistische Signifikanz belegt wurde. Ein Fortschreiten zur dritten Hierarchieebene - wie aus Konsistenzgründen vom G-BA vorgenommen - ist insofern für die Dimension "Atemwegssystem" weder erforderlich noch entspricht es den methodischen Regeln des IQWiG. Die Einheitlichkeit über alle Skalen hinweg als	
	zusätzliches Kriterium ist fachlich nicht plausibel (39).  Um zu untermauern, wie deutlich ausgeprägt und patientenrelevant die unter IVA/TEZ/ELX (plus IVA) erreichten Verbesserungen des CFQ-R Domäne	
	"Atemwegssystem" im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind, hat Vertex Zusatzanalysen unter Verwendung einer Relevanzschwelle von 15 Punkten Verbesserung als Responderanalysen des CFQ-R Domäne "Atemwegssystem" durchgeführt und legt diese in der Stellungnahme	
	zusätzlich zu den Analysen im Dossier vor. Damit befindet sich das Vorgehen in Einklang mit den seit 05.11.2020 gültigen, neuen Allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 6.0 (38)). Da der CFQ-R eine Skalenspannweite von 100 Punkten hat, sind die geforderten 15 % dieser Skalenspannweite exakt 15 Punkte. Die Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle angegeben:	

Ergebnisse für Morbidität: Responderanalyse (Verbesserung um mind. 15 Punkte) der Domäne "Atemwegssystem" des CFQ-R über 24 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - FAS

Studie	Anzahl der Patienten in der Analyse		Anza Respon (%	der, N	RR [95%-KI], p-Wert OR ]95%-KI], p-Wert RD [95%-KI], p-Wert
	IVA/ TEZ/ ELX	PLA	IVA/TEZ /ELX	PLA	IVA/TEZ/ELX vs. PLA
VX17- 445-102	200	203	103 (51,5)	14 (9,9)	7,55 [4,48; 12,72], p<0,0001 14,83 [8,02; 27,44], p<0,0001 44,7% [37,0%;52,5%], p<0,0001

Abkürzungen: IVA/TEZ/ELX = Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Best Supportive Care, PLA = Placebo + Best Supportive Care, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, OR = Odds Ratio, RD = Risikodifferenz Schätzer sind jeweils adjustiert für Baseline FEV₁%, Alter (< 18 vs. ≥ 18 Jahre bei Screening) und Geschlecht

Quelle: (40)

Die Ergebnisse zeigen, dass selbst bei diesem, im Vergleich zu der spezifisch validierten Relevanzschwelle 3,75-fach höheren Responderkriterium eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens unter IVA/TEZ/ELX (plus IVA) erreicht wird, die einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigt. Damit bestätigt diese zusätzliche Responderanalyse die bereits im Modul 4 A von Vertex getroffene und begründete Einschätzung des diesbezüglichen Zusatznutzens.

Hinsichtlich der – in Übereinstimmung mit den Darstellungen in Modul 4 A – untersuchten vier Subgruppenfaktoren (FEV1% zu Baseline, Alter bei Screening, Geschlecht sowie Region) trat ein Hinweis auf Effektmodifikation nur für den Faktor Geschlecht auf (p-Wert des Interaktionstests 0,034). Es

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	ergeben sich für beide Geschlechter jeweils sehr ausgeprägte und statistisch signifikante Verbesserungen, die zwar numerisch unterschiedlich sind, sich jedoch hinsichtlich der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht unterscheiden (relatives Risiko der Verbesserung (RR, 95%-Konfidenzintervall; p-Wert): Männer RR = 14,84 (5,60; 39,29); p< 0,0001; Frauen RR = 4,59 (2,46; 8,56); p<0,0001) (40). Die Subgruppeneffekte bezüglich der Geschlechter können (auch angesichts der kleinen Responderanzahl im zVT-Arm, die die Effektschätzer sehr sensitiv auf kleine Änderungen reagieren lässt) als gleichgerichtet bewertet werden.	
	Damit kann zusammenfassend interpretiert werden, dass der erhebliche Zusatznutzen bezüglich des CFQ-R Domäne "Atemwegssystem" für die gesamte Zielpopulation im gesamten AWG A belegt ist.	
	Mit dieser Stellungnahme reicht Vertex des Weiteren zusätzliche Responderanalysen für alle nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R vor (41). Diese basieren auf der neu geforderten Relevanzschwelle von mindestens 15 Punkten Verbesserung. Sie sind kurzfristig zusätzlich analysiert worden. Sie belegen für mehrere Dimensionen der Symptomatik und Lebensqualität einen erheblichen Zusatznutzen für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor).	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Sachgerechte Beurteilung der klinischen Relevanz und des damit ableitbaren Zusatznutzens für die Domäne "Atemwegssystem" und aller	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht-respiratorischen Domänen des CFQ-R durch Bewertung der zusätzlich vorgelegten Responderanalysen. Diese belegen eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung in der Dimension "Atmungssystem" und mehreren weiteren Dimensionen der Symptomatik und Lebensqualität, die einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigt.	
G-BA Nutzen bewert ung S. 18 und S. 45	Anmerkung: Vermutung regionaler Unterschiede in der Anzahl der Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbation  Der G-BA führt aus, dass aufgrund des Charakters der Studie VX17-445-102 als multizentrische Studie regionale Unterschiede zu einer Verzerrung des Endpunkts "Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen" führen könnten. Dies würde die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext unklar (bzw. unsicher) erscheinen lassen und die externe Validität könne daher nicht abschließend beurteilt werden.	Für Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.
	Mögliche Zweifel auf Regionen-Ebene räumen die Subgruppen-Analysen bezüglich der Region für die Endpunkte "pulmonale Exazerbationen" für alle dargestellten Operationalisierungen aus. Die Regionen waren dabei als "Nordamerika" (USA und Kanada) bzw. "Europa und Australien" definiert. Insgesamt war die Region "Europa und Australien" mit ca. 41 % (165 Patienten) besetzt, wobei Australien mit lediglich 24 Patienten einen Anteil von 14,5 % beiträgt. Damit ist ausgehend von der üblichen "80%-Regel" des IQWiG (39) selbst bei spezifischen Verdachtsmomenten gegenüber den	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Ergebnissen aus Australien gewährleistet, dass die Subgruppe "Europa und Australien" für Europa und damit für Deutschland ausreichend sichere Übertragbarkeit auf Deutschland rechtfertigt.	
	Der Interaktionstest für die Endpunkte "pulmonale Exazerbationen", "Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation" sowie "mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtigen pulmonalen Exazerbationen" ergaben jedoch keine Hinweise auf Effektmodifikation (jeweils nicht signifikante Interaktionstests). Damit ist nach den Bewertungskriterien für Subgruppenanalysen (38, 39) für diesen Endpunkt – in den drei vorgelegten Operationalisierungen – jeweils kein Anlass für unklare Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext, die ansonsten für die Gesamtstudie vom G-BA auch nicht in Frage gestellt wurde, gegeben.	
	Es sei noch darauf hingewiesen, dass dazu bei einem früheren Bewertungsverfahren diskutierte Unterschiede bezüglich dieses Endpunktes entstanden, bei dem es sich um einen indirekten Vergleich mittels dreier Studien handelte. Hier wurden Unterschiede zwischen den Studien bzgl. der Häufigkeit von Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbation in den Placebo-Gruppen beobachtet (1). Auch in diesen Studien gab es jedoch keine Hinweise auf Effektmodifikation (jeweils nicht signifikante Interaktionstests) bezüglich der Region [REF: entweder Dossiers OKB 12+ und TEZ/IVA 12+], was nach Einschätzung von Vertex auch zu einem "geringeren Nutzen" für das zu bewertende Arzneimittel (Tezacaftor/Ivacaftor) im Vergleich mit der zVT (Lumacaftor/Ivacaftor) führte REF: entweder Dossier TEZ/IVA 12+].	

	Stellangrammer. Vertex i marmaceuticale (ii ciaria) Eta.				
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung			
Zeile	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)			
	Im vorliegenden Fall handelt es sich jedoch um die Bewertung einer Studie, die auch sehr zeitnah zum Zulassungszeitpunkt von IVA/TEZ/ELX (plus IVA) durchgeführt wurde, während in der zuvor erwähnten Bewertungsaufgabe für den indirekten Vergleich die betreffende Studie länger zurücklag. Auch dahingehend sollte für die vorliegende Nutzenbewertung bei der Bewertung einer Einzelstudie sehr wenig Anlass für Zweifel an der Übertragbarkeit hinsichtlich des Endpunkts "Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation" geben.				
	Vorgeschlagene Änderung:				
	Anerkennung der Ergebnisse zu den Endpunkten der "pulmonalen Exazerbationen" (in allen drei vorgelegten Operationalisierungen) bezüglich deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.				
G-BA Nutzen bewert ung Seiten 37 bis 42	Anmerkung: Analysemethodik zu Safety-Endpunkten Bei den Ergebnissen der Safety-Endpunkte merkt der G-BA an, dass nicht angegeben worden sei, ob die Berechnungen stratifiziert nach den in der Randomisierung zugrunde gelegten Baseline-Variablen (Baseline FEV1%, Alter bei Screening, Geschlecht) erfolgte. Entsprechende Informationen sind jedoch im Dossier angegeben.	Bei den Ergebnissen zur Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) liegen keine Daten zur Effektschätzung vor. Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau kein			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	In den Operationalisierungen zu den Safety-Endpunkten und in den Fußnoten der dazugehörigen Zusatzauswertungen erfolgte keinerlei Stratifizierung. Daher war auch jeweils keine Stratifizierung erwähnt. Jedoch ergibt sich bereits aus der Verwendung von Vierfeldertafeln (die der G-BA bei den Safety-Endpunkten ebenfalls als Analysemethoden zitiert, dass hier keine Stratifizierung vorgenommen wurde. Bei Vierfeldertafeln für Vergleiche zweier Behandlungen ist es schlicht nicht möglich, eine oder gar mehrere stratifizierende Variable zu implementieren.	Benandlungsarmen.
	Darüber hinaus werden für alle <i>Safety</i> -Endpunkte Subgruppenanalysen nach den stratifizierenden <i>Baseline</i> -Faktoren vorgelegt (sofern es die dafür geltenden Häufigkeitskriterien erforderlich machen).	
	Alle Safety-Analysen waren auch für den klinischen Studienbericht unstratifiziert geplant (42) und sind demnach auch im Studienbericht so ausgewertet worden (22). Damit sichert das Vorgehen der Ergebnisdarstellung in Modul 4 A auch die Vergleichbarkeit zu den im Studienbericht verfügbaren Angaben.	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Streichung der Anmerkung, dass die Analysemethodik zu <i>Safety</i> -Endpunkten nicht angegeben worden sei.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier bewert ung S. 5	Anmerkung: Zahl der Patienten in Deutschland:  Das IQWiG hält in seiner Nutzenbewertung die Angabe von Vertex zur Zahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation für unterschätzt. Die Begründung dieser Aussage steht nicht in Übereinstimmung mit den verfügbaren Angaben aus dem deutschen und dem europäischen Mukoviszidose-Patientenregister.	Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (17. Dezember 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
	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 ausgegangen. Darin sind 6.340 Patienten berichtet, die im Berichtsjahr 2018 wenigstens einmalig dokumentiert wurden und für die auch eine Einwilligungserklärung vorliegt (43). Darüber hinaus verwendet Vertex eine Sonderauswertung des Mukoviszidose-Registers für die Ermittlung der Patientenzahl im AWG A (44).	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 ausgegangen. 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
	Homepage des Mukoviszidose e.V. eine Zahl von "bis zu 8.000 Patienten" zu Grunde (45). Diese Angabe von 8.000 Patienten erfolgt in der angegebenen Quelle lediglich in einem einführenden Fließtext unter der Rubrik "Was ist Mukoviszidose" (Referenz 8 in (45)) und ist sonst aus wissenschaftlichen Berichten oder Publikationen nicht zu entnehmen. Es wird auf dieser Website keine Quelle für diese Zahl angegeben und eine solche Angabe erschien in den Registerberichten des Mukoviszidose e.V. zuletzt für das Berichtsjahr 2012 (15) seither nicht mehr Seit 2012 ist jedoch beim deutschen	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 1002 Patienten in der

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mukoviszidose-Register eine generelle Überarbeitung der Registersoftware und des Datenschutzkonzeptes vorgenommen worden und die Datenbestände wurden überprüft und aktualisiert (46).	GKV-Zielpopulation stellt insbesondere daher in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar.
	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 (46), 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 fünf Jahre eine stärkere Fluktuation der Patientenzahlen beobachten müssen, da es als hochgradig unwahrscheinlich anzusehen ist, dass CF-Patienten aus dem Register für mehrere Jahre nicht wenigstens zu einer Behandlung erscheinen. Diese Angaben sind nachfolgend in Tabelle 2 im Überblick für die Berichtsjahre 2012 bis 2019 (Veröffentlichungsdatum jeweils ein Jahr später, d.h. Intervall der Veröffentlichungen 2013 bis 2020) dargestellt:	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tabelle 2: Patientenzahl des Mukoviszidose-Registers 2012 – 2019			
	(Patienten mit mindestens einmal jährlichem Kontakt zur CF-Einrichtung)			
	(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		
	2019	6.463		
	Quellen: (15, 25, 43, 46-50)  Auch in den aktuellen Angaben, die der Mukoviszidose e.V. an das European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECSF-Register) noch 2018 weitergemeldet hat, erscheinen maximal 5.738 Patienten, die im deutschen Register gemeldet sind – die aber nicht notwendig wenigstens einmal im			
	Berichtsjahr in eir	nem Zentrum erschie	enen sind (von denen aber bekannt ist,	
	dass sie nicht ve	erstorben sind) (51).	Die geringfügige Abweichung von 18	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Patienten zwischen den im deutschen Registerbericht für das Jahr 2016, erschienen Ende November 2017, berichteten 5.720 Patienten (49) und den 5.738 Patienten, die im (zuletzt veröffentlichten) ECSF-Register beim Stand "Juni 2018" 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 Patientenzahlen, die mindestens einmal im Jahr im Zentrum gesehen wurden und den tatsächlich registrierten und lebenden Patienten gibt. Damit kann eine "Schätzung" von 8.000 CF-Patienten für Deutschland als deutlich zu hoch und veraltet ausgeschlossen werden.	
	Zusätzlich ist anzumerken, dass die Angabe der Patientenzahl im Bereich der GKV dazu dient, die versorgungsrelevanten Patientenzahlen anzugeben. Patienten, die über Jahre hinweg in keiner CF-Einrichtung behandelt werden (obwohl sie im Register registriert sind) und deren Daten vom Register nicht gepflegt werden, können nach Auffassung von Vertex für eine versorgungsrelevante Betrachtung ohnehin vernachlässigt werden.	
	Als Basis für die Ableitung der für das AWG A konkret vorgelegten Patientenzahlen für die GKV sollte die einzig wissenschaftlich belegte und mehrfach nachvollziehbar publizierte Patientenzahl (auf der Basis der Daten für 2018) von 6.340 Patienten herangezogen werden.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Außerdem kritisierte das IQWiG die zur Ableitung der konkreten Patientenzahl im AWG A zum Zeitpunkt der Dossier-Einreichung notwendig gewordene Abschätzung für Deutschland über Angaben aus vier weiteren Ländern. Dies war notwendig, da die von der Zulassung für IVA/TEZ/ELX (plus IVA) umfassten Minimalfunktions-Mutationen (MF-Mutationen) von der EMA deutlich gegenüber der zum Zeitpunkt der Anfrage zur Sonderauswertung bei Mukoviszidose e.V. spezifizierten MF-Mutationen erweitert worden war (44). Mittlerweile wurde jedoch eine Aktualisierung der Sonderauswertung dahingehend vorgenommen, dass auf dem prinzipiell identischen Datenstand der ersten Sonderauswertung (44) eine neue Auswertung erfolgte, die alle nunmehr 992 von der Zulassung im AWG A umfassten MF-Mutationen berücksichtigt (52). Daraus ergeben sich aktuell 1.162 Patienten im AWG A. Die Übereinstimmung mit der im Modul 3A vorgenommenen Abschätzung, die zu 1.141 führte, erweist sich somit – trotz der generellen IQWiG-Kritik – als sehr genau.	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Die heranzuziehende Gesamtzahl der für die GKV in Frage kommenden, versorgungsrelevanten CF-Patienten im Indikationsgebiet sollte vom G-BA nochmals überprüft werden.	

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

#### Literaturverzeichnis

- 1. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). 2020.
- 2. Barreiro, TJ, Perillo, I. An Approach to Interpreting Spirometry. American Family Physician. 2004;69(5):1107-14.
- 3. Corey, M. Power considerations for studies of lung function in cystic fibrosis. Proc Am Thorac Soc. 2007;4(4):334-7.
- 4. European Medicines Agency (EMA). 2009. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis; Abrufbar unter: <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis en.pdf</a> [Zugriff am: 15.03.2019].
- 5. VanDevanter, DR, Kahle, JS, O'Sullivan, AK, et al. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. J Cyst Fibros. 2015.
- 6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). 2018.
- 7. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFF). Annual Data Report, Bethesda, Maryland 2014. Available from: <a href="https://www.cff.org/2013\_CFF\_Patient\_Registry\_Annual\_Data\_Report.pdf">https://www.cff.org/2013\_CFF\_Patient\_Registry\_Annual\_Data\_Report.pdf</a>.
- 8. Liou, TG, Elkin, EP, Pasta, DJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2010;9(4):250-6.
- 9. Sawicki, GS, McKone, EF, Pasta, DJ, 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.
- 10. Kerem, E, Reisman, J, Corey, M, et al. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1992;326(18):1187-91.
- 11. George, PM, Banya, W, Pareek, N, et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. BMJ. 2011;342:d1008.
- 12. Weill, D, Benden, C, Corris, PA, 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.
- 13. Bermingham, B, Rueschhoff, A, Ratti, G, et al. A Multicenter Retrospective Analysis of the Clinical Efficacy of Elexcfator-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Advanced Lung Disease. 34th Annual North American Cystic Fibrosis Conference October 21-23, 2020; online 2020.
- 14. Melicoff, E, Tannheiser, H, Mallory, GB. Trikafta Use in Pediatric Patients Evaluated for Lung Transplantation. 34th Annual North American Cystic Fibrosis Conference October 21-23, 2020; online 2020.
- 15. Sens, B, Stern, M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. 2013.

- 16. O'Sullivan, BP, Freedman, SD. Cystic fibrosis. Lancet. 2009;373(9678):1891-904.
- 17. Sheppard, MN, Nicholson, AG. The pathology of cystic fibrosis. Current Diagnostic Pathology. 2002;8(1):50-9.
- 18. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013.
- 19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor 2018 Stenografisches Wortprotokoll. 2018.
- 20. European Medicines Agency. Kalydeco Assessment Report, Procedure EMEA/H/C/002494/II/0082, 2020.
- 21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift des Beratungsgesprächs zur Wirkstoffkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (2019-B-257). 2020.
- 22. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report, Protocol VX17-445-102, Version 1.0, 02.07.2019. 2019.
- 23. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S1-Leitlinie "Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz" (AWMF 068-020) der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung. 2011.
- 24. Stallings, VA, Stark, LJ, Robinson, KA, et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. J Am Diet Assoc. 2008;108(5):832-9
- 25. Nährlich, L, Burkhart, M, Wosniok, J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019. 2020.
- 26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) Zystische Fibrose, ab 12 Jahren, F508del-Mutation, heterozygot (AWG A). 2020.
- 27. Waters, V, Ratjen, F. Pulmonary Exacerbations in Children with Cystic Fibrosis. Ann Am Thorac Soc. 2015;12 Suppl 2:S200-6.
- 28. Bhatt, JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Eur Respir Rev. 2013;22(129):205-16.
- 29. Cystic Fibrosis Trust. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. 2009.
- 30. Cogen, JD, Rosenfeld, M. Treating Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations: In the Hospital with a Physician or at Home under Your Own Supervision? Ann Am Thorac Soc. 2018;15(2):169-70.
- 31. Collaco, JM, Green, DM, Cutting, GR, et al. Location and duration of treatment of cystic fibrosis respiratory exacerbations do not affect outcomes. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182(9):1137-43.
- 32. Flume, PA, Mogayzel, PJ, Jr., Robinson, KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. Am J Respir Crit Care Med. 2009;180(9):802-8.
- 33. Smyth, A, Elborn, JS. Exacerbations in cystic fibrosis: 3--Management. Thorax. 2008;63(2):180-4.

- 34. Wolter, JM, Bowler, SD, Nolan, PJ, et al. Home intravenous therapy in cystic fibrosis: a prospective randomized trial examining clinical, quality of life and cost aspects. Eur Respir J. 1997;10(4):896-900.
- 35. Doring, G, Flume, P, Heijerman, H, et al. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. J Cyst Fibros. 2012;11(6):461-79.
- 36. Quittner, AL, Modi, AC, Wainwright, C, et al. 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.
- 37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) Zystische Fibrose, ab 12 Jahren, F508del-Mutation, homozygot (AWG B). 2020.
- 38. IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020 2020.
- 39. IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017 2017 [cited 2017 July 12].
- 40. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen CFQ-R Response (Relevanzschwelle 15 Punkte), Studie VX17-445-102. 2020.
- 41. Vertex Pharmaceuticals Inc. Zusatzanalysen CFQ-R Response nicht-respiratorische Domänen (Relevanzschwelle 15 Punkte), Studie VX17-445-102. 2020.
- 42. Vertex Pharmaceuticals Inc. Statistical Analysis Plan (Methods), Protocol VX17-445-102, Version 3.1EUR (Final Analysis), 10.12.2018. 2018.
- 43. Nährlich, L, Burkhart, M, Wosniok, J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019.
- 44. Mukoviszidose e.V. Mukoviszidose Registeranfrage Vertex Report STAT-UP vom 14.04.2020. 2020.
- 45. IQWiG. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (in Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, heterozygot) Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V Dossierbewertung, Auftrag G20-20, IQWiG-Berichte Nr. 1001. 2020.
- 46. Nährlich, L, Burkhart, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2013. 2016.
- 47. Nährlich, L, Burkhart, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2015. 2016.
- 48. Nährlich, L, Burkhart, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2014. 2016.
- 49. Nährlich, L, Burkhart, M, Wiese, B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. 2017.
- 50. Nährlich, L, Burkhart, M, Wosniok, J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018.
- 51. Orenti, A, Zolin, A, Naehrlich, L, et al. ECSF Annual Report 2016. 2018.
- 52. Mukoviszidose e.V. Mukoviszidose Registeranfrage Vertex Report STAT-UP vom 11.11.2020. 2020.

# 5.2 Stellungnahme der Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Datum	17.12.2020
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor / Kaftrio®
	Ivacaftor / Kalydeco®
	Verfahren D-584, D-585, D-586, D-587
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

# Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einordnung der Erkrankung in den Therapiekontext  Die cystische Fibrose (CF) oder Mukoviszidose ist eine angeborene, lebensverkürzende Stoffwechselerkrankung. Zäher Schleim verlegt dabei die Lunge, aber auch andere Organe wie Bauchspeicheldrüse, Magen-Darm-Trakt, Leber- und Gallenwege, Fortpflanzungsorgane und Nebenhöhlen. Folgen der Erkrankung sind strukturelle Schäden sowie Einschränkungen der Organfunktion bis zum Organversagen. Die Haupttodesursache von Patienten mit CF ist die Lungenbeteiligung, an der 8 von 10 Betroffenen versterben.	Die Ausführungen des Stellungsnehmers werden zur Kenntnis genommen.
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.	
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 noch gezielter wirkende "Präzisionsmedizin" handelt, da nur jeweils ein genau umschriebener Teil der Patienten mit Mukoviszidose damit adressiert wird.	
Der CFTR-Modulator Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) ist hierbei aufgrund seiner erheblichen Wirksamkeit in einer	

Otoliunghommor. Bi 1	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
breiten Patientenpopulation ein Durchbruch in der Therapie der cystischen Fibrose.	
Vollständige Bewertung eingereichter Unterlagen sicherstellen	Die Ausführungen des Stellungsnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gibt an, dass aufgrund der Corona-Pandemie die Nutzenbewertungen D-586 und D-587 für Ivacaftor ohne Verwendung streng vertraulicher Daten aus Modul 5 durchgeführt wurde. Zudem wurden keine Abschnitte mit Kommentaren zu Modul 3 (Abschnitt 3.1) sowie Modul 4 der jeweiligen Dossiers erstellt. Entsprechend konnten weder Studienberichte inkl. deren Anhänge, regulatorische Dokumente sowie die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) übermittelten Zusatzanalysen berücksichtigt werden.	genommen.
Dies hat konsequenterweise erhebliche Auswirkungen auf die Bewertungen. Eine adäquate Bewertung aller Endpunkte sowie ganzheitlich der Aussagesicherheit erscheint ohne Berücksichtigung dieser wesentlichen Bestandteile eines Dossiers schwerlich möglich. Dies betrifft ebenso die Kritik an der Umsetzung der zVT, deren adäquate Umsetzung unter Berücksichtigung der genannten Dokumente hätte nachvollzogen werden können.	
Vom pU wird auch unter Corona-Bedingungen ohne Abstriche ein den Anforderungen genügendes, umfassendes und vollständiges Dossier verlangt. Der pU ist dieser Verpflichtung trotz der auch für ihn aus der aktuellen Situation resultierenden Herausforderungen nachgekommen. Auch der G-BA berücksichtigt in der "Spiegeldossier"-Bewertung zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (D-584 und D-585) sämtliche vom pU eingereichten Dokumente zur Erstellung seiner Dossierbewertung.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sofern es in den ersten Wochen der Corona-Pandemie noch mit Umstellungen der Prozesse entschuldigt werden könnte, dass nur Teilauswertungen des Herstellerdossiers erfolgen, so ist dies mehrere Monate nach Beginn der Pandemiesituation nicht mehr der Fall. Es stellt sich die Frage, wozu der pU Daten in seinem Dossier bereitstellen soll, auf deren Auswertung es dem Anschein nach und auch langfristig gar nicht anzukommen scheint. Im Kontext des Beschlusses über die neuen Dossiervorlagen blieben Warnungen des BPI bezüglich unverhältnismäßiger Ausweitungen der Datenanforderungen weitgehend ungehört. Wenn diese Daten erforderlich sind, sind diese auch auszuwerten. Sind sie es nicht, so sind die Dossiervorlagen anzupassen. Der BPI bittet den G-BA, seinen Auftragnehmer auf eine vollständige Dossierbewertung zu verpflichten.	
Stellenwert von FEV1% anerkennen  FEV1% gilt weithin anerkannt als Verlaufskriterium für Patienten mit Mukoviszidose sowie als zentraler, auch von Zulassungsbehörden konkret benannter Parameter für entsprechende Studien. Da es die Lungenfunktion direkt abbildet und die Lungenfunktion vom Patienten im Rahmen seines Atemerlebens unmittelbar erfahren wird, ist die Lungenfunktion bei Mukoviszidose - einer Erkrankung, bei der gerade der fortschreitende Verlust an Lungenfunktion mit zunehmender Einschränkung die Morbidität und letztendlich die Mortalität bestimmt - unmittelbar patientenrelevant.	Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV1), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV1 % dargestellt wird, wurde in den Studien 102 als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.
In den aktuell vorliegenden Nutzenbewertungen schätzen IQWiG und G-BA abweichend von bisherigen Nutzenbewertungen im Bereich der Mukoviszidose FEV1% als nicht patientenrelevant ein. In den letzten 6	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Jahren hat der G-BA dies in verschiedenen bisher durchgeführten Nutzenbewertungen im Bereich der Mukoviszidose kontrovers gesehen und bewertet und dabei in jüngeren Verfahren festgehalten, dass "unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1% bestehen".	
Da die Lungenfunktion ein patientenrelevantes Kriterium für den Schweregrad und den Verlauf der CF darstellt, ist FEV1% ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt und ein unmittelbar prädiktiver Marker für die Mortalität.	
Eine Veränderung des FEV1% sollte daher als patientenrelevanter Parameter anerkannt werden.	
Patientenrelevanz von Schweißchlorid anerkennen  Der G-BA betrachtet die Schweißchlorid-Konzentration in den Nutzenbewertungen D-584 und D-585 als nicht patientenrelevant, da er keine für die Patienten direkt wahrnehmbare Symptomatik erfasst. Das IQWiG geht in seinen Bewertungen D-586 und D-587 nicht auf die Schweißchlorid-Konzentration ein.	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 ersehtet und ergänzend betrachtet. Der
Die Schweißchlorid-Konzentration wird in Fachkreisen als relevant erachtet, da eine Veränderung einen direkten Schluss auf die CFTR-Funktion und somit das Ausmaß des auch vom Patienten wahrnehmbaren Therapieeffekts erlaubt. Dies wiederum beeinflusst Behandlungsentscheidungen und damit zusammenhängend die Prognose des Patienten.	als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet. Der Endpunkt Schweißchloridkonzentration wurde in der Studie 102 als absolute Veränderung zu Woche 24 erhoben. Es liegt für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration ein statistisch signifikanter Unterscheid zugunsten von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC vor.
Auch die EMA bestätigt die Relevanz der Schweißchlorid-Konzentration zur Einschätzung der Wirksamkeit. Es erscheint somit folgerichtig, dass	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
auch der G-BA die Patientenrelevanz der Schweißchlorid-Konzentration anerkennt.	

#### Patientenrelevanz des Body-Mass-Index (BMI) anerkennen

Patienten mit CF haben stets ein erhöhtes Risiko für Untergewicht bedingt durch mit der Krankheit assoziierte Störungen in der Nährstoffaufnahme, welches auch mit einer schlechteren Krankheitsprognose verbunden ist. Folgerichtig liegen die Zielwerte für den BMI über denen von Gesunden. Dieser Umstand wird auch in einer S1-Leitlinie bestätigt, in welcher für erwachsene CF-Patienten BMI-Zielwerte von 22kg/m² für Frauen und 23 kg/m² für Männer angegeben wird. Auch der Muko e.V. bestätigt, dass Patienten in der Regel nicht das ihrem Alter angemessene Zielgewicht erreichen.

IQWiG und G-BA erkennen die Patientenrelevanz des BMI in den vorliegenden Nutzenbewertungen nicht an, da der BMI der Patienten zu Studienbeginn wie Studienende im Normalbereich läge.

Die Studiendaten der pivotalen Studien für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor legen jedoch nahe, dass die Patienten eben diesen "Ziel"-Wert des BMI nicht erreicht haben. Auch gemessen über den BMI z-score wird dies deutlich.

Angesichts dessen sowie des generellen Risikos für CF-Patienten für Untergewicht verbunden mit dessen Folgen für die Krankheitsprognose ergibt sich die grundsätzliche Relevanz des BMI, der daher ebenso in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte.

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 krankheitsbedingten charakteristischen. mit Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt. Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI sowie der Veränderung im BMI z-Score zeigte sich in Studie 102 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC, wobei die Relevanz dieses Ausmaßes nicht abschließend beurteilt werden kann, da die eingeschlossenen Patienten in beiden Behandlungsgruppen schon zu Beginn der Studien einen BMI im normalen Bereich aufwiesen.

# Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

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

Literaturverzeichnis

# 5.3 Stellungnahme der AG Cystische Fibrose in der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose im Mukoviszidose e.V.

Datum	16/12/2020
Stellungnahme zu	Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/ Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, MF- Mutation, heterozygot)
Stellungnahme von	Arbeitsgemeinschaft Cystische Fibrose in der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V. und, repräsentiert durch:  Dr. Jutta Hammermann Oberärztin, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologin, Allergologin, Pädiatrische Palliativmedizinerin Leiterin des UniversitätsMukoviszidoseCentrums "Christiane Herzog" (UMC), Klinik für Kinder- und
	Jugendmedizin am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden Fetscherstr. 74, 01307 Dresden jutta.hammermann@ukdd.de
	PD Dr. Mirjam Stahl Oberärztin, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologin Leiterin der Sektion CF an der Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin Charité - Universitätsmedizin Berlin Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin mirjam.stahl@charite.de

# Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: FGM /GPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Voranstellen möchten die Stellungnehmenden, dass diese Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG für Ivacaftor (Kalydeco) in Kombination mit der Dreifachkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Kaftrio) bei Patienten mit Mukoviszidose (Cystischer Fibrose, CF) ab 12 Jahren, welche compoundheterozygot für die häufigste Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane-Conductance Regulator (CFTR)-Gen F508del und eine MF-Mutation sind, durch den Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V. und die Sprecherin der Arbeitsgemeinschaft Cystische Fibrose in der Gesellschaft für Päd. Pneumologie (GPP) gemeinschaftlich konsentiert wurde und daher von ihnen stellvertretend für die FGM im Mukoviszidose e.V. und die GPP eingereicht wird. Aus diesem Grund wird im weiteren Dokument von "wir" gesprochen.	Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: FGM /GPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die in der klinischen Versorgung und klinischen Forschung mit der Mukoviszidose befassten Ärzte stimmen dem Gutachten des IQWiG, das dem CFTR-Modulator Ivacaftor in Kombination mit Kaftrio einen Zusatznutzen zuspricht zu. Wir sehen im Gegensatz zum IQWIG nicht nur einen Anhalt für einen Zusatznutzen, sondern einen erheblichen Zusatznutzen, auch vor dem Hintergrund, dass für die Gruppe der Mukoviszidose-Patienten mit einer Compound-Heterozygotie F508del/MF-Mutation keine andere Therapie mit einem CFTR-Modulator zur Verfügung steht und die Überlegenheit gegenüber der BSC eindeutig ist.	
Das IQWIG bemängelt in der Nutzenbewertung, dass Angaben zu Änderungen oder Dosisanpassungen der BSC in den beiden Studienarmen neben der Therapie mit Placebo oder der Therapie mit Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor fehlen und das dies die Aussagekräftige der Studie beeinflusse. Die BSC richtet sich immer nach dem klinischen Zustand der Patienten und wurde dementsprechend in beiden Studienarmen dem Befinden der Patienten angepasst. Dementsprechend ist unserer Meinung nach die Aussagesicherheit der Studie dadurch nicht beeinflusst.  Das Verzerrungspotential wird von uns als niedrig eingestuft.	Kenntnis genommen.

# Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: FGM/GPP

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

# 5.4 Stellungnahme der Universitätsmedizin Essen- Dr. S. Sutharsan

Datum	<< 21.12.2020 >>
Stellungnahme zu	<< Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor- D584, D585, D586, D587->>
Stellungnahme von	<< Universitätsmedizin Essen- Dr. S. Sutharsan >>

# Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Universitätsmedizin Essen- Dr. S. Sutharsan

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kaftrio/Kalydeco hat eine ähnliche gute Verträglichkeit wie Symkevi/Kalydeco. Die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA über vier und 24 Wochen führte zu anhaltenden, klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserungen der lungenbezogenen Lebensqualität, der Lungenfunktion und des Schweißchlorids im Vergleich zu TEZ/IVA bei pwCF mit dem F/F-Genotyp im Alter von >12 Jahren <sup>1,2,3,4,5</sup> .	Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen, ein erheblicher Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.
Dreifachbehandlung mit Kaftrio zeigt sich im Vergleich zu der dualen Therapie (Symkevi/Kalydeco) erheblich besser.	Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen, ein erheblicher Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.
Seit zirka drei Jahren 19 Patienten in den klinischen Studien mit der Triplekombination mit der Mutation F508/F508 und F508/MF (Minimal Function Mutation) betreut.	Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen, ein erheblicher Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.
Klinisch bedeutsam war vor allem das Fehlen der Hustensymptomatik, Gewichtszunahme, Verbesserung der Lungenfunktion sowie vor allem die Reduktion der Zahl der i.vAntibiotika und damit die Zahl der stationären Aufenthalte, welche später dann im NJEM und im Lancet sowie auf der DMT 2020 publiziert wurden.	

# Stellungnehmer: Universitätsmedizin Essen- Dr. S. Sutharsan

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die erhebliche Reduzierung des erhöhten Schweißtestes zeigt sowohl bei Patienten mit F508/f508 als auch bei Patienten mit F508/MF ein Ansprechen der Tripleltherapie, damit liegt eine hocheffektive Therapie. Selten hat eine Therapie bei den Patienten eine Zufriedenheit und klinische Spürbarkeit verursacht. Die Patientenzufriedenheit spricht mehr als die veröffentlichten Ergebnisse. Diese Therapie wird den Verlauf der Mukoviszidose nachhaltig positiv verändern.	
Überraschend ist auch das sehr gute Ansprechen von CF-Patienten mit schwerer Lungenerkrankung mit FEV1 < 30% und 40% mit F508/F508 und mit F508/MF im Härtefall-Programm (ab 02/2020) im Real –World-Setting. Die meisten Patienten haben eine enorme Verbesserung der Lebensqualität erfahren sowie sind viele nicht mehr Transplantationsprogramm. Reden, Lachen, Sprechen, Gehen, essen, usw., kaum noch Husten sind normale Aspekte für uns im Leben, aber nicht für die schwerkranken CF-Patienten. Viele Patienten sind sehr dankbar über das neue Leben unter CFTR-Modulatoren-Therapie.	Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV1), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV1 % dargestellt wird, wurde in den Studien 102 als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt

# Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 8, Tabell e 2 D-587 D-585	Die Studie wurde am 24.07.2020 abgeschlossen. Die Ergebnisse der "24-WOCHEN-WIRKSAMKEIT UND -SICHERHEIT VON ELX/TEZ/IVA BEI PERSONEN MIT CF, DIE HOMOZYGOT FÜR F508DEL-CFTR SIND: EINE RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE PHASE-3B-STUDIE wurde auf der digitalen Deutschen Mukotagung 2020 veröffentlicht.	Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen, ein erheblicher Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.
D 3003	Die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA über 24 Wochen führte zu anhaltenden, klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserungen der lungenbezogenen Lebensqualität, der Lungenfunktion und des Schweißchlorids im Vergleich zu TEZ/IVA bei pwCF mit dem F/F-Genotyp im Alter von >12 Jahren. Diese Daten stimmen mit den Ergebnissen der vorangegangenen vierwöchigen Pivot-Studie (Studie 445-103) <sup>4</sup> in dieser Patientenpopulation überein Die ELX/TEZ/IVA-Behandlung war im Allgemeinen sicher und gut verträglich. Die Sicherheitsdaten stimmen mit dem etablierten Profil von ELX/TEZ/IVA überein. Diese Ergebnisse bestätigen den nachhaltigen und erheblichen Nutzen der ELX/TEZ/IVA-Behandlung im Vergleich zur TEZ/IVA-Behandlung für pwCF im Alter von >12 Jahren mit dem F/F-Genotyp. <sup>3</sup>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 15 D-587	Bitte um eine Änderung und Streichung  2.3.2 Morbidität Absolute Veränderung des FEV1% Der Endpunkt "Absolute Veränderung des FEV1%" wird als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt.  Der Erhalt der Lungenfunktion (ppFEV1) ist unter anderem einer der wesentlichen Merkmalen und das herausragende Therapieziel bei der Behandlung von CF-Patienten in allen CF-Ambulanzen in Deutschland. Die Lungenfunktion ist eine der wichtigen Qualitätsmerkmale für Deutsche Register sowie für das Benchmarking.  Es ist von einer positiven Korrelation von Lungenfunktion (ppFEV1) und Lebensqualität (CFQ-R) auszugehen <sup>13,14</sup> . Die Verringerung der Lungenfunktion wird generell für Definition des Schweregrads der Erkrankung herangezogen; schwere Lungenerkrankung bei < 40 % FEV1.  Der Abfall der Lungenfunktion (FEV1) unter Grenzwert (30 %) ist ein wichtiges Kriterium für Listung zur Lungentransplantation <sup>15</sup> .	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 102 als absolute Veränderung zu Woche 24 erhoben. Es liegt für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration ein statistisch signifikanter Unterscheid zugunsten von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC vor.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die verringerte Lungenfunktion korreliert mit höherer Inzidenz pulmonaler Exazerbationen, daraus schließt sich im Umkehrschluss eine Verbesserung durch medikamentöse Therapie wie durch IVA/TEZ/ELX und IVA unter anderen in der Lungenfunktion führt zu sehr erheblichen Reduktion von Exazerbation, welche wir in den klinischen Studien über die letzten drei Jahren gesehen haben. Bei Patienten mit geringerer Lungenfunktion treten häufiger pulmonale Exazerbationen auf <sup>1,3,4,11,12</sup> .	
Seite 16, D-587	Stellungnahme nur bedingt zutreffend Zusammenfassend wird der Endpunkt "Absolute Veränderung des FEV1%" (vom standardisierten Normalwert) als nicht patientenrelevant bewertet, da dieser spirometrische Parameter die von den Patientinnen und Patienten wahrnehmbare Symptomatik nicht direkt abbildet. Es liegen keine Daten vor, die die Validität des FEV1% als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte belegen. Da das FEV1% mit einer besonderen diagnostischen und prognostischen Bedeutung bei CF einhergeht, wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung ergänzend im Anhang dargestellt.	Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. Für pulmonale Exazerbationen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	FEV1 ist in den meisten CF-Studien primärer Endpunkt und dieses auch von den Zulassungsbehörden (FDA und EMEA) anerkannt. In der Regel basiert die Zulassung der verschiedenen Modulatoren auf der Basis der FEV1-Verbesserung bei der CF-Patienten. Daher ist wohl auf eine Patientenrelevanz zu schließen, ansonsten würden die Zulassungsbehörden wohl nicht diese als primären Endpunkt anerkennen und die Zulassung weltweit gestatten.	
	In den klinischen Studien haben sich die klinisch spürbar hochwirksamen Veränderung( kein Husten , kein Sputum, mehr Energie, mehr Luft zum Einatmen und Ausatmen→ wieder Lachen, Sprechen und Essen ohne Luftnot zu spüren) in der Lungenfunktion neben dem Schweißtest, BMI ,etc. niedergeschlagen.	
	Patienten betonen immer verbesserte pulmonale Situation, welche im alltäglichen Leben (Lachen, gehen, Laufen, Essen, Reden ohne zu Husten sich widerspiegelt. Aus Sicht der Patienten würde ich nach den tatsächlichen gemachten Erfahrungen über die letzten drei Jahre in den klinischen Studien und aktuell im real-World-Setting von wesentlicher Bedeutung bejahen.	
	FEV1% dient heutzutage nahezu in den meisten Studien im Bereich der Pneumologie als primärer Endpunkt. Der FEV1%-Wert ist ein etablierter Marker für zystische Fibrose (CF), der zur Erfassung des	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
20110	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	(Mile voil) & Bit edogorally
	klinischen Verlaufes und zur Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit verwendet werden. Die Forschungsgemeinschaft hat den FEV1%-Wert durch eine Vielzahl von Beobachtungsdaten wie Patientenregister etabliert, und es gibt eine wachsende Pipeline neuer CF-Therapien, die sich in klinischen Studien als wirksam erwiesen haben, indem sie Verbesserungen bei FEV1%-Wert aufweisen <sup>6-10</sup> .	
	Die Veränderung bzw. die Verringerung der Lungenfunktion wird generell für bei verschiedenen Erkrankungen (Asthma bronchiale, COPD, usw.) zur Definition des Schweregrads der Erkrankung herangezogen. Der Abfall der Lungenfunktion (FEV1%>30%) ist sehr ein wichtiges Kriterium für Listung zur Lungentransplantation <sup>15</sup> .	
	Bei CF-Patienten in der aktuellen Studie mit Elexcaftor/Tezacaftor/Ivacaftor ist hierbei zu beachten, dass die erzielte Verbesserung des FEV1-Wertes nicht nur Tag x vorlag, sondern während der gesamten Studienzeit und im Zeitraum über 2-3 Jahren nahezu konsistent war. Die konsistente Verbesserung der Lungenfunktion über 24 Wochen bzw. 96 Wochen spiegelt sich unter anderem in der verbesserten Lebensqualität, Belastbarkeit, in der Senkung der Exazerbationsrate und Hospitalisierungsrate wieder. Die Reduzierung der Hospitalisierung und Exazerbation ist im normalen klinischen Alltag enorm wichtig. Gerade für berufstätige CF-Patienten sowie für in der Ausbildung/ in der Schule befindlichen CF-Patienten heißt weniger Fehlzeiten und Ausfall enorm bedeutend	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	für die Anerkennung als gleichwertig zu den gesunden Menschen. Mehr Ausfall durch Hospitalisierung und Exazerbation führt bei den Patienten zu einer Depression. Insgesamt ist mit der Verbesserung der Lungenfunktion in Form des FEV1-Wertes indirekt eine weitere Beeinflussung andere Parameter erkennbar, somit ist die Verbesserung des FEV1-Wertes als patientenrelevant zu sehen. 6-10	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	<b>Patientenrelevanz</b> vorhanden (z.B. in der Lungentransplantation bei CF oder gute Korrelation zu Exazerbation)	

#### Literaturverzeichnis

- [1] Middleton, P.G., et al., Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med. 2019 Nov 7;381(19):1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639. Epub 2019 Oct 31. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31697873/
- [2] Majoor, C., et al., Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) triple combination therapy on health-related quality of life (HRQoL) in people with cystic fibrosis (pwCF) homozygous for F508del (F/F): results from a Phase 3 clinical study https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569- 1993(20)30268-X/pdf
- [3] Sutharsan, S., et al., 24 Wochen-Wirksamkeit und -Sicherheit von ELX/TEZ/IVA bei Personen mit CF, die homozygot für F508DELCFTR sind: Eine randomisierte, kontrollierte Phase-3B-Studie. Präsentiert auf der Digitalen Deutschen Mukoviszidose-Tagung (DMT) 2020, 18.–21. November 2020 https://www.muko.info/fileadmin/user\_upload/angebote/dmt/dmt\_2020\_abstactband.pdf
- [4] Heijerman , H.G.M., et al., Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2019 Nov 23;394(10212):1940-1948. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8. Epub 2019 Oct 31. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679946/
- [5] Fajac, I., et al., Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor triple combination therapy on health-related quality of life in people with cystic fibrosis heterozygous for F508del and a minimal function mutation: results from a Phase 3 clinical study https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569- 1993(20)30555-5/pdf
- [6] Szczesniak, R., et al., Use of FEV1 in cystic fibrosis epidemiologic studies and clinical trials: A statistical perspective for the clinical researcher. J Cyst Fibros, 2017. 16(3): p. 318-326. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28117136
- [7] CHMP Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientificguideline/guideline-clinical-development-medicinalproducts-treatment-cystic-fibrosis\_en.pdf
- [8] Collaco, J.M., et al., Location and duration of treatment of cystic fibrosis respiratory exacerbations do not affect outcomes. Am J Respir Crit Care Med, 2010. 182(9): p. 1137-43. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20581166
- [9] Sanders, D.B., et al., Return of FEV1 after pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol, 2010. 45(2): p. 127-34. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20054859
- [10] Sanders, D.B., et al., Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations (STOP) study: Observations at the initiation of intravenous antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations. J Cyst Fibros, 2017. 16(5): p. 592-599. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28460885
- [11] Goss, C.H. and J.L. Burns, Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. Thorax, 2007. 62(4): p. 360-7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17387214
- [12] de Boer, K., et al., Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. Thorax, 2011. 66(8): p. 680-5. <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21680566">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21680566</a>
- [13] Gee, L., et al., Associations between clinical variables and quality of life in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros, 2005. 4(1): p. 59-66. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15752683
- [14] Riekert, K.A., et al., The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. Chest, 2007. 132(1): p. 231

[15] Weill, D., et al., A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant, 2015. 34(1): p. 1-15. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25085497

# 5.5 Stellungnahme der BIO Deutschland e. V.

Datum	22.12.2020	
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) und	
	Ivacaftor (Kalydeco®)	
	Verfahren D-584, D-585, D-586, D-587	
Stellungnahme von	BIO Deutschland e. V.	

# Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zystische Fibrose (CF; Mukoviszidose) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung von der in Deutschland ca. 6.000 Betroffene leben. Sie gehört damit zu den seltenen Erkrankungen.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Zugrunde liegt der Erkrankung ein genetischer Defekt im CFTR-Gen ( <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i> ). Bei CF ist das CFTR-Protein entweder nicht oder in zu geringer Dichte auf der epithelialen Zelloberfläche vorhanden und/oder in der Funktion eingeschränkt, wodurch es zu einer Beeinträchtigung der CFTR-Aktivität kommt. Das CFTR-Protein selbst ist ein Ionenkanal in der apikalen Oberfläche aller Epithelzellen, der an der Regulation des Wasser- und Salz-Austauschs beteiligt ist. Folge ist ein fehlerhafter Transport von Chlorid durch die Zellmembran, mit der Folge einer Dehydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms in wichtigen Organen. Eine verringerte Aktivität des CFTR-Ionenkanals führt zu pathologischen Veränderungen bis zum Funktionsverlust exokriner Drüsen und Organe wie Lunge, Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Leber, Gallenwege und Reproduktionsorgane. Die F508del Mutation ist die mit Abstand häufigste Mutation. Eine typische Manifestation findet sich in der Entzündung und häufigen Infektion der Lunge, welche über die Jahre zur erheblichen Einschränkung des Lungenvolumens und der Lungenfunktion führt.	
Kaftrio® als Kombination der Wirkstoffe Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose in Kombination mit Ivacaftor bei CF-Patienten ab 12 Jahren mit heterozygoter	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
F508del-Mutation und einer Minimalfunktionsmutation im CFTR-Gen (F508del/MF) auf dem zweiten Allel oder Patienten mit einer homozygoten F508del-Mutation (hF508del) im CFTR-Gen ermöglicht einen gezielten Einsatz im Sinne einer personalisierten Medizin - kausal statt symptomatisch.	
Die Kombination aus Ivacaftor, welches die Funktionsfähigkeit der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteinkanäle verbessert und den beiden selektiven CFTR-Korrektoren Tezacaftor und Elexacaftor, welche die CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöhen, ist abgestimmt auf Patienten, die durch einen CFTR-Defekt durch die F508del-Mutation daran leiden, dass die CFTR-Proteine in zu geringer Menge exprimiert werden. Das Zusammenwirken von Tezacaftor und Elexacaftor (als CFTR-Korrektoren) und Ivacaftor (als CFTR-Potentiator) führt bei betroffenen Patienten zu einen erhöhten Chloridionentransport durch die Zellmembran.	
Das Wirkprinzip der Kombination eines CFTR-Korrektors mit einem CFTR-Potentiator ähnelt dabei den bekannten Kombinationstherapien Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor. Durch das zusätzliche Hinzufügen eines zweiten CFTR-Korrektors (Elexacaftor) konnte der kombinierte Effekt dieser Wirkstoffkombination nochmals erheblich gesteigert werden.	
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor bietet auf dieser Basis eine bisher unerreichte Wirksamkeit mit erheblicher Relevanz für die Patienten. Sowohl die	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lungenfunktion, maßgeblich für den Behandlungserfolg, sowie auch die Anzahl von Hospitalisierungen sowie die vom Patienten direkt erfahrene Lebensqualität wird in einer Weise verbessert, wie sie bisher nicht erreicht werden konnte.	
Patientenrelevanz des Endpunktes FEV1%  Die Lungenbeteiligung bei Mukoviszidose ist für den Verlauf und die Prognose der Erkrankung entscheidend, denn kardiopulmonale Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache dar. Die Krankheit manifestiert sich typischerweise durch Husten, bronchiale Obstruktion, Tachypnoe und rezidivierende Pneumonien. Eine Einschränkung der Lungenfunktion geht mit der Erkrankung zwangsläufig einher.	Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV1), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV1 % dargestellt wird, wurde in den Studien 102 als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.
Die Veränderung der Lungenfunktion ist ein zentraler Aspekt für die Einschätzung des klinischen Nutzens von CF-Therapien.	
Für die Feststellung der Lungenfunktionalität stellt das forcierte Einsekundenvolumen FEV1% (engl.: Forced Expiratory Volume in 1 second) einen dynamischen, zeitabhängigen Messparameter in der Lungenfunktionsdiagnostik dar. FEV1% eignet sich somit als wichtiger Parameter zur Bestimmung des Lungenfunktionsumfanges bei Mukoviszidose, der auch von Zulassungsbehörden in der Vergangenheit für Studien benannt wurde. Auch, weil die Lungenfunktion ein patientenrelevantes Kriterium für den Schweregrad und den Verlauf der CF darstellt.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
FEV <sub>1</sub> % ist hier ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt und ein unmittelbar prädiktiver Marker für die Mortalität.	
Deshalb muss FEV1% als verlaufsbegleitender Parameter als unmittelbar patientenrelevant anerkannt werden. Nicht vollziehbar ist, dass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) FEV1% als patientenrelevanten Endpunkt nicht anerkennt. Weshalb keine ausreichende Validität vorliegen soll, wird nicht begründet.	
Berücksichtigung von Ereignissen der Grunderkrankung in Sicherheitsanalysen  Wie auch schon in vorherigen Nutzenbewertungen von CFTR-Modulatoren wird bemängelt, dass in den Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UE) möglicherweise Ereignisse enthalten sind, die der Grunderkrankung zuzuordnen sind. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat dies bereits berücksichtigt und für den preferred term "Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose" bereinigte Sicherheitsanalysen vorgelegt, was von G-BA und Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auch anerkannt wird. Jedoch wird angemerkt, dass es sich auch bei weiteren Teilkomponenten der berichteten UE um Ereignisse der Grunderkrankung handeln könne.	
Eine klare Trennung zwischen unerwünschten Ereignissen und Wirksamkeitsendpunkten ist in der CF grundsätzlich sehr schwer zu treffen. Dies zeigt sich bereits bei den bereits ausgeschlossenen	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
"Infektiösen pulmonalen Exazerbationen der zystischen Fibrose" – diese werden nachvollziehbarerweise als unerwünschtes Ereignis gesehen, eine Reduktion dieser ist ebenso nachvollziehbar auch ein Wirksamkeitsendpunkt in der CF. Eine klare Zuordnung individueller <i>preferred terms</i> erscheint somit nur subjektiv vornehmbar und kann retrospektiv stets kritisiert werden. Dies zeigt sich auch daran, dass weder IQWiG noch G-BA klare Vorgaben definieren können, wie die Auswahl der herauszurechnenden Effekte aus den Sicherheitsanalysen erfolgen soll.	
Die Schwierigkeit, Sicherheitsaspekte, die Teil der Grunderkrankung sind korrekt zu benennen, zeigt sich auch daran, dass der G-BA selbst in seiner Bewertung D-584 nur drei unerwünschte Ereignisse nennen kann, die er mit Sicherheit nicht als Ereignis der Grunderkrankung betrachtet ("Kopfschmerzen", "Diarrhö", "Nasopharyngitis").	
Letztendlich erscheint es auch unlogisch, dass durch eine gezielte Nichtberücksichtigung einzelner Effekte aus den Sicherheitsanalysen die Aussage zur Sicherheit verlässlicher werden soll. Da die Auswahl der betreffenden Effekte nicht objektiv getroffen werden kann, würden die Sicherheitsanalysen eine derartige Auswahl allenfalls unnötig verzerrt.	
Die von G-BA und IQWiG gestellte Anforderung der Nichtberücksichtigung von Ereignissen der Grunderkrankung in den Sicherheitsanalysen scheint somit nicht nur unrealistisch, sondern auch ergebnisverzerrend.	

# <u>Anerkennung von Responsekriterien auf Basis einer minimal</u> important difference

Der G-BA merkt an, dass der pU für die Domäne Atmungssystem des Lebensqualitätsfragebogens CFQ-R eine Verbesserung von 4 Punkten als *minimal important difference* (MID) betrachtet und erkennt die korrespondierende *Responder*analyse nicht an. Dies wird mit dem Argument begründet, dass für alle 12 Domänen des CFQ-R Auswertungen der über den Studienverlauf gemittelten Änderung vorliegt und mit der Nutzung dieser Ergebnisse eine konsistente Auswertung möglich wäre.

Zum einen ist es nicht der pU, der eine Verbesserung von 4 Punkten in der respiratorischen Domäne des CFQ-R als MID betrachtet – vielmehr handelt es sich um einen unabhängig validierte und für die CF spezifische MID, die zudem anker- und verteilungsbasiert ist und somit der vom IQWiG präferierten Methode zur Ermittlung eines Responsekriteriums laut aktuellem Methodenpapier entspricht.

Zum anderen ist nicht ersichtlich, warum eine klinisch validierte MID nun nicht mehr anerkannt wird und stattdessen ein willkürlich erscheinender Wert von 15% der Spannweite der jeweiligen Skalen gewählt wird. Dies kann naturgemäß nicht die Besonderheiten spezifischer Indikationen und Lebensqualitätswahrnehmungen reflektieren.

Schlussendlich ist auch das Argument, dass alle 12 Domänen des CFQ-R konsistent über die gemittelte Änderung ausgewertet werden müssen, nicht nachvollziehbar. Wenn eine klinisch validierte MID, wie in diesem Fall existent, vorliegt, sollte diese auch für eine sachgerechte Bewertung im Sinne einer patientenrelevanten Bewertung der entsprechenden Domäne genutzt werden.

Für die Domäne Atmungssystem und Gewichtsprobleme zeigt sich für die Responderanalyse (Verbesserung um mindestens 15 Punkte) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

In Summe ist die Ablehnung der Akzeptanz des 4-Punkte *Response*kriteriums für die respiratorische Domäne des CFQ-R methodisch nicht nachvollziehbar und sollte überprüft werden.

#### Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie

Das IQWiG hält fest, dass die von ihm durchgeführten Bewertungen von Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) aufgrund der Corona-Pandemie ohne Berücksichtigung streng vertraulicher Daten in Modul 5 erfolgte. Das Modul 5 enthält jedoch für die Bewertung maßgebliche Dokumente, wie beispielsweise die Studienberichte der pivotalen Studien oder vom pU erstellte Zusatzanalysen, die verpflichtend nach den Anforderungen des IQWiG und des G-BA erstellt wurden. Ebenso wurden keine Bewertungen mit Kommentaren zu Modul 3 (Abschnitt 3.1) und Modul 4 erstellt.

Es ist festzuhalten, dass sowohl pU als auch G-BA zu einer vollständigen Erstellung bzw. Bewertung des vollständigen und geforderten Dossiers im Stande waren. Eine durch die Corona-Pandemie bedingte Nichtbearbeitung der o.g. Abschnitte durch das IQWiG wirft die Frage auf, wie relevant die vom pU erstellten Zusatzanalysen nach Ansicht des IQWiG überhaupt sind und ob Studiendetails, die in den Studienberichten dargelegt wurden, dann einen relevanten Einfluss auf die Nutzenbewertung haben können.

BIO Deutschland bittet den G-BA, eine adäquate Nutzenbewertung unter Berücksichtigung aller angeforderten und vom pU auch bereitgestellten Informationen in diesen Verfahren sicherzustellen. Die Frage der Relevanz der geforderten Daten (Module 3 und 4) sollte vor dem Einfordern im Rahmen zukünftiger Verfahren geklärt werden.

Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

#### Patientenzahlen

In der Dossierbewertung des IQWiG wird festgehalten, dass die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt wurde. Diese Aussage steht nicht mit den verfügbaren Angaben aus dem deutschen und dem europäischen Mukoviszidose-Patientenregister in Übereinstimmung.

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 bezugnehmend auf die Homepage des Mukoviszidose e.V. eine Zahl von 8.000 Patienten heran, welche dort lediglich in einem einführenden Fließtext mit der Konkretisierung "... bis zu 8.000 Patienten" auftaucht. Die Zahl wird weder weiter spezifiziert noch wird 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. Im Register 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; 2013: 5.101; 2014: 5.187; 2015: 5.331; 2016: 5.720; 2017: 6.106 und 2018: 6.340).

#### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bio Deutschland

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

Literaturverzeichnis

# 5.6 Stellungnahme der DGP und AGAM, PD Dr. Schwarz

Datum	21.Dezember.2020
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zuzüglich Ivacaftor
Stellungnahme von	PD Dr. med. Carsten Schwarz für die DGP und die AGAM (Leitung Sektion Cystische Fibrose der Charité-Universitätsmedizin Berlin)

# Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGP/ AGAM, PD Dr. Schwarz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die cystische Fibrose (CF) ist eine angeborene bis dato unheilbare Krankheit. Vor allem bronchopulmonale Infekte und eine ausgeprägte Inflammation in der Lunge führen zu einer Progredienz der Lungenmanifestation und stellt die häufigste Todesursache der CF dar. Bis vor kurzem gab es nur rein symptomatische Therapien, die das Fortschreiten der Multiorgankrankheit verlangsamt hat. Mit den sogenannten CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) - Modulatortherapien (Ivacaftor, Lumacaftor/Ivacaftor, Tezacaftor/Ivacaftor mit Ivacaftor und Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor mit Ivacaftor) stehen erstmals Medikamente zur Verfügung, die einen kausalen Ansatz in der Therapie verfolgen. Die bereits über 2000 bekannten Mutationen lassen sich in sechs Klassen unterteilen, weshalb nicht eine CFTR-Modulatortherapie für alle Patienten gleichermaßen zur Verfügung steht respektive wirkt. Dies muss bei der Beurteilung der Zulassungsstudien, die im Weiteren diskutiert werden, auch berücksichtigt werden.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Die Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor zuzüglich Ivacaftor bei Patienten mit Mukoviszidose (CF) mit F/F und F/M Mutationsstatus stellt eine sichere und sehr effektive Therapie dar, die aus klinischer Sicht einen erheblichen Zusatznutzen für diese Patientengruppe darstellt.	Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen, ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Stellungnehmer: DGP/ AGAM, PD Dr. Schwarz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zunächst ist bei einer Nutzenbewertung vor allem der Mensch, in diesem Falle der Patient mit Mukoviszidose, im Vordergrund stehend. Die Abbildung der Prognose für diese Menschen ist ein wichtiger Bestandteil dieser Bewertung. Aufgrund der prognoselimitierenden Lungenmanifestation liegt es nahe, einen Parameter zu verwenden, der diese Prognose widerspiegelt. Ein etablierter Biomarker für die Bewertung ist deshalb die Feststellung der Progredienz der Lungenbeteiligung bei CF durch die FEV1 der Lungenfunktion (1,2), die auch als Verlaufsparameter allgemein und zur Beurteilung von klinischen Interventionen verwendet wird (3).	Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV1), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV1 % dargestellt wird, wurde in den Studien 102 als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt
Aus diesem Grund ist es prinzipiell von Wichtigkeit bei Therapiestudien diesen Endpunkt zu berücksichtigen, was dazu führt, dass die meisten Studien bei CF die FEV1 als primären Endpunkt wählen (4,5).	

#### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGP/ AGAM, PD Dr. Schwarz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Studienergebnisse spiegeln den starken Zusatznutzen, den die Patienten unter der Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor erleben, auch in der täglichen, klinischen Praxis wider. Nach einer bereits mehrmonatigen monatigen Erfahrung als Kliniker mit Patienten, die Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor einnehmen, kann man berichten, dass Patienten belastbarer sind, weniger Müdigkeit (Fatigue) haben, weniger Infekte (Exazerbationen) und weniger schwere Infekte haben, wieder mehr Schmecken und Riechen können, Gelenkbeschwerden weniger werden (ohne Schmerzmittel), besser schlafen können und insgesamt das Gefühl haben, mehr Energie und Kraft zu haben.  Patienten berichten sogar, dass sie die Mukoviszidose gar nicht mehr merken und ein normales Leben führen könnten.	Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen, ein erheblicher Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

## Stellungnehmer: DGP/ AGAM, PD Dr. Schwarz

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die stark signifikanten Verbesserungen der FEV1 und der bronchopulmonalen Exazerbationen sowie des BMI bedeuten aus klinischer Sicht einen erheblichen Zusatznutzen für die Patienten mit F/F und F/M CFTR-Mutation, die Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor einnehmen können. Die deutliche Besserung in vielen Domänen der Lebensqualitätsbewertung unterstützt die klinischen Erfahrungen bei diesen Patienten und spiegelt auch die gute Verträglichkeit der Medikation wider.	

#### Literaturverzeichnis

- Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation 2017 annualdata report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2018 <a href="https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-">https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-</a>
   Report.pdf
- (2) ECFSPR Annual Report 2016, Orenti A, Zolin A, Naehrlich L, van Rens J et al, 2018.
- (3) Sanders, D.B., et al., Return of FEV1 after pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol,
  - 2010. 45(2): p. 127-34. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20054859
- (4) Szczesniak, R., et al., Use of FEV1 in cystic fibrosis epidemiologic studies and clinical trials: A statistical perspective for the clinical researcher. J Cyst Fibros, 2017. 16(3): p. 318-326. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28117136
- (5) CHMP Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis\_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis\_en.pdf</a>
- (6) Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med 2019;381(19):1809-1819.
- (7) Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, Van Braeckel E, Rowe SM, Tullis E, Mall MA, Welter JJ, Ramsey BW, McKee CM, Marigowda G, Moskowitz SM, Waltz D, Sosnay PR, Simard C, Ahluwalia N, Xuan F, Zhang Y, Taylor-Cousar JL, McCoy KS; VX17-445-103 Trial Group. Lancet. 2019 Nov 23;394(10212):1940-1948. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8. Epub 2019 Oct 31.

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

Datum	22.12.2020
Stellungnahme zu	Ivacaftor (Kalydeco®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.
	Hausvogteiplatz 13
	10117 Berlin
	Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

 $Stellungnehmer: vfa-Verband \ for schender \ Arzneimittelher steller \ e.V.$ 

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund  Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) von Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited veröffentlicht.  Das Orphan Drug Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor ist zugelassen als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150mg-Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (F508del) bzw. die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen.  In der zusammenfassenden Darstellung der Studienergebnisse sieht die G-BA-Geschäftsstelle auf der Basis einer randomisiert-kontrollierten Studie (VX17-445-103) für beide	
Anwendungsgebiete ausschließlich positive Effekte in der Kategorie der Morbidität und Lebensqualität. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.  Der Hersteller beansprucht im Dossier insg. einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

# Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft

In ihrer Nutzenbewertung schließt die G-BA-Geschäftsstelle Teil der vorliegenden Evidenz aus. Dies gilt insb. für die zentralen Endpunkte "Absolute Veränderung des FEV1%", "Body-Mass-Index", "Absolute Veränderung des Schweißchlorids" aufgrund der angeblich fehlenden Patientenrelevanz.

Generell ist dabei zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens "auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien" durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründen Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass nutzentragenden Studienendpunkten in der Nutzenbewertung als patientenrelevant anzuerkennen und zu berücksichtigen sind.

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV1), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV1 % dargestellt wird, wurde in den Studien 102 als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

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 charakteristischen. krankheitsbedingten mit Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt. Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI sowie der Veränderung im BMI z-Score zeigte sich in Studie 102 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC, wobei die Relevanz dieses Ausmaßes nicht abschließend beurteilt werden kann, da die eingeschlossenen Patienten in beiden Behandlungsgruppen schon zu Beginn der Studien einen BMI im normalen Bereich aufwiesen.

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

#### Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet. Der Endpunkt Schweißchloridkonzentration wurde in der Studie 102 als absolute Veränderung zu Woche 24 erhoben. Es liegt für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration ein statistisch signifikanter Unterscheid zugunsten von Ivacaftor + Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + BSC gegenüber Placebo + BSC vor

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

#### Stellungnehmer:

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

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

#### 5.8 Stellungnahme Prof. Dr. Fischer, Mukoviszidose-Zentrum München-West

Datum	<< 22.12.2020 >>
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Triple-Kombination) und Abenddosis Ivacaftor, Kürzel D-584 bis 587
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Rainald Fischer, Mukoviszidose-Zentrum München-West

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Rainald Fischer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die verfügbare Tripel-Therapie ist für Patienten mit Mukoviszidose und den Mutationen dF508 homozygot sowie dF508/Minimalfunction seit der Verfügbarkeit in 2020 (anfangs mit Einzelfallanträgen, seit September mit Zulassung) der bisher größte Schritt in der Therapie seit etwa 25 Jahren.	Zusammenfassend ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine MF-Mutation aufweisen, ein erheblicher Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.
Unter der neuen Therapie haben sich die Häufigkeiten der intravenösen Antibiotika-Therapie um 80 % verringert, ebenso die Zahl der stationären Aufenthalte. Die Lungenfunktion hat sich bei fast allen Patienten deutlich verbessert.	
Die Lebensqualität vieler Patienten ist so gut geworden, dass man bei manchen fast von einer Heilung der CF sprechen kann. Es gibt zwar auch wenige Non-Responder, aber in der Summe führt die Verfügbarkeit der Tripel-Therapie inzwischen dazu, dass CF in der Betreuung deutlich einfacher wird.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Fischer

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

Literaturverzeichnis

#### 5.9 Stellungnahme Dr. Poplawska, Universitätsmedizin Mainz

Datum	22.12.2020	
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) in der Kombination mit Ivacaftor (IVA)	
	Markenname : Kaftrio® und Kalydeco®	
Stellungnahme von	Dr.med. Krystyna Poplawska	
	Zentrum für Kinder-und Jugendmedizin	
	Universitätsmedizin Mainz	

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

1. Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Kombinationspräparat aus Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) mit Ivacaftor (IVA) steht in Deutschland zur Behandlung von an Mukoviszidose (zystische Fibrose) erkrankten F508del homozygoten (F/F) und p.Phe508del heterozygoten Patienten mit Minimalfunktionsmutation (F/FM), seit Herbst 2020, zur Verfügung. Ausschlaggebend für die Zulassung waren die Ergebnisserandomisierten, doppelblinden und Placebo- oder TEZ/IVA-kontrollierten Studien. Die Studie VX17-445-109, in welcher die Wirkung des Medikamentes bei homozygoten Patienten untersucht wurde, zeigte nach 24 Wochen eine signifikante Besserung der Lungenfunktion (gemessen als FEV1 Wert), signifikante Verbesserung in der respiratorischen Domäne der Lebensqualität (CFQ-R) und deutlichen Abfall der Chlorid Konzentration im Schweiß in der mit IVA/TEZ/ELX behandelten Gruppe, im Vergleich zur der, welche mit TEZ/IVA therapiert wurde. Diese Studie zeigte auch ein gutes Sicherheitsprofil vom IVA/TEZ/ELX, mit weniger Nebenwirkungen in der IVA/TEZ/ELX -Gruppe als in der TEZ/IVA- Gruppe. Nur ein Patient in der IVA/TEZ/ELX -Gruppe musste die Behandlung abrechen¹. Auch die Studie VX17-445-102 für die Patienten mit F/FM Mutationen, zeigte eine signifikante Besserung der Lungenfunktion (FEV1) des Body-Mass- Indexes (BMI) der respiratorischen Domäne der CFQ-R und den Abfall der Chlorid- Konzentration im Schweiß. Auch für die nichtrespiratorische Domänen des CFQ-R konnten signifikante Effekte für die homozygoten Patienten in 7/11 Domänen² und für die F/FM Patienten sogar in 10 von 11 Domänen³ beobachtet werden	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  2. Patientenrelevante Endpunkte:	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	: Endpunkt FEV <sub>1</sub> Die Wahl des FEV <sub>1</sub> Wertes als primären Endpunkt in diesen Zulassungsstudien erfolgte aufgrund der besonderen Wertigkeit dieses Parameters in der Einschätzung des klinischen Zustandes der Menschen mit Mukoviszidose. FEV <sub>1</sub> wird als Verlaufsparameter für die Einschätzung der Wirksamkeit der antibiotischen Therapien (Messung vor und nach der Therapie) und wird routinemäßig zur Beurteilung des klinischen Verlaufes der Menschen mit Mukoviszidose herangezogen. FEV <sub>1</sub> Wert zeigt positive Korrelation	Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV1), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV1 % dargestellt wird, wurde in den Studien 102 als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.
	mit der Lebensqualität (CFQ-R) <sup>4,5</sup> .  Im Laufe des Lebens nimmt die Lungenfunktion bei den Menschen mit Mukoviszidose kontinuierlich ab, das Lungenversagen, häufig in dem jungen Erwachsenenalter, stellt die häufigste Todesursache dar, somit bleibt das Hauptziel der Therapie der zystischen Fibrose der Erhalt einer stabilen Lungenfunktion (ppFEV <sub>1</sub> ) <sup>6,7</sup> .	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,
	Trotz der Suche nach immer neuen und individuellen Biomarker für Verlauf der Mukoviszidose bleibt der einfacher FEV <sub>1</sub> Wert der beste prädiktive Marker für das Überleben der Menschen mit Mukoviszidose <sup>8,9</sup> .	krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt. Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI sowie der Veränderung im BMI z-Score zeigte sich in Studie 102 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC, wobei

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  2. Patientenrelevante Endpunkte:	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunkt BMI	die Relevanz dieses Ausmaßes nicht abschließend beurteilt werden kann, da die eingeschlossenen Patienten in beiden
	Registerdaten zeigen, dass ein höherer BMI mit einer besseren Lungenfunktion (ppFEV1) korreliert und dass die Schwellenwerte von 22 (Frauen) bzw. 23 (Männer) mit einem ppFEV1 von mind. 60% assoziiert sind., Aus diesem Grund empfehlen deutsche und internationale Leitlinien diese Zielwerte für den BMI <sup>10,11</sup> .	Behandlungsgruppen schon zu Beginn der Studien einen BMI im normalen Bereich aufwiesen
	Da das Patientenkollektiv in den Zulassungsstudien zu Studienbeginn im Durchschnitt einen BMI unter den Zielwerten hatte , führte der signifikanter Anstieg des BMI-Wertes zur weiteren Überlebensvorteilen der behandelten Personen. Darüber hinaus muss festgehalten werden, dass ohne Hilfe der CFTR-Modultoren, das Erreichen des höheren BMI, häufig mit größten Anstrengungen im täglichen Leben der Menschen mit Mukoviszidose verbunden ist und für einige diese Patenten sich als unmöglich zu erreichen erwies.	
	Endpunkt Schweißtest Die Bestimmung der Schweißchloridkonzentration ist ein bekanntes, diagnostisches Kriterium für zystische Fibrose; Werte ≥ 60 mmol/l führen zur Diagnose der Mukoviszidose. Die Konzentration des Chlorids im Schweiß ist ein Biomarker der die CFTR-Aktivität wiederspiegelt. Wird unter CFTR-Modulatoren der Abfall des	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,

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  2. Patientenrelevante Endpunkte:	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Chlorids beobachtet, ist von einer Verbesserung der CFTR Funktionen im allgemeinen an allen Körperorganen, in welchen CFTR Protein exprimiert wird, auszugehen <sup>12,13</sup> .	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
	Pulmonale Exazerbationen:  Pulmonale Exazerbationen sind mit einem schnellem Verlust der Lungenfunktion und mit einer schlechter Prognose bei Mukoviszidose verbunden. Eine konsequente Behandlung der Exazerbationen ist eine wichtige Säule der CF-spezifischen Therapie. Leichte pulmonale Exazerbationen oder Verschlechterung bei den Patienten mit gut erhaltener Lungenfunktion werden in der Regel oral behandelt, schwere Exazerbationen, und Exazerbationen bei eingeschränkter Lungenfunktion häufig dagegen, intervenös. Eine Entscheidung für die häusliche oder stationäre Therapie wird sehr individuell, abhängig von Präferenzen und Möglichkeiten des Patienten und des Teams, getroffen 14,15.	Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. Für pulmonale Exazerbationen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

#### 3. Eigene Erfahrungen und einige Beobachtungen aus dem klinischen Alltag

In der CF-Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz werden über 100 Patienten mit Mukoviszidose, im verschiedenen Alter (0 bis 60), behandelt. Bereits vor zwei Jahren, im Rahmen der Zulassungsstudie VX 17-445-102, begannen erste Personen aus unserer Ambulanz die IVA/TEZ/ELX Medikation zu nehmen. Bereits in den ersten Tagen der Therapie konnten Verbesserungen in der Lungenfunktion, im Wohlbefinden , beim Appetit und in der körperlichen Fitness beobachtet werden. In den letzten zwei Jahren haben unsere Studienteilnehmer keine pulmonale Exazerbation erlitten, welche mit intravenösen Antibiotika zu behandeln wären, obwohl eine Patientin zuvor 3-4 mal im Jahr intravenöse Therapie benötigt hatte. Für diese Person hat das Medikament völlig neue Lebensperspektiven geöffnet. Im weiteren Verlauf, noch einige Monate vor der Zulassung, wurden 4 sehr kranke Personen (kurz vor der Listung für Lungentransplantation im Rahmen der sogenannten "compassionate use") auf die Kombination der Modulatoren IVA/TEZ/ELX eingestellt. Einer der Patienten wurde bei deutlicher Besserung von allen relevanten Parametern von der Transplantationsliste entfernt. Unsere junge Patientin , die im letzten Jahr auf Grund der Besiedlung mit schwer behandelbaren Keimen fast das

ganze Jahr intravenöse Therapie benötigt hatte, wurde seit der Einstellung im Juni 2020 nicht mehr antibiotisch behandelt und konnte aktuell eine Ausbildung beginnen - ein Jahr zuvor absolut unvorstellbares Szenario.

Aktuell werden in unserer Ambulanz 35 Personen mit IVA/TEZ/ELX therapiert. Es wurden keine schwere Nebenwirkungen beobachtet, keiner der Patienten musste die Therapie abbrechen oder pausieren. Zwei Patientinnen haben während des Kontrolltermins, bei einer Verbesserung der Lungenfunktion um mehr als 40% (!) von Freude geweint. Wir bekamen aber auch nicht weniger enthusiastische Rückmeldungen von den Patienten mit guter Lungenfunktion, welche über ein Ende der chronischen, CF-spezifischen Müdigkeit und Appetitlosigkeit berichteten .

Die Therapie mit IVA/TEZ/ELX hat bereits das Leben vieler Menschen mit Mukoviszidose verändert und soll, meiner Meinung nach, keinem Patienten mit entsprechender Mutation, unabhängig vom gesundheitlichen Zustand, verwehrt werden.

#### Literaturverzeichnis:

- Sutharsan, S., et al., 24 Wochen-Wirksamkeit und –Sicherheit von ELX/TEZ/IVA bei Personen mit CF, die homozygot für F508DEL-CFTR sind: Eine randomisierte, kontrollierte Phase-3B-Studie. Präsentiert auf Digitalen Deutschen Mukoviszidose-Tagung (DMT) 2020, 18.–21. November 2020
- Majoor, C., et al., Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) triple combination therapy on health-related quality of life (HRQoL) in people with cystic fibrosis (pwCF) homozygous for F508del (F/F): results from a Phase 3 clinical study
- 3. Fajac, I., et al., Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor triple combination therapy on health-related quality of life in people with cystic fibrosis heterozygous for F508del and a minimal function mutation: results from a Phase 3 clinical study
- 4. Szczesniak, R., et al., Use of FEV1 in cystic fibrosis epidemiologic studies and clinical trials: A statistical perspective for the clinical researcher. J Cyst Fibros, 2017. 16(3): p. 318-326.
- 5. Riekert, K.A., et al., The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. Chest, 2007. 132(1): p. 231-7.
- 6. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation 2017 annual data report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2018.
- 7. ECFSPR Annual Report 2016, Orenti A, Zolin A, Naehrlich L, van Rens J et al, 2018. <a href="https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ecfspr\_report2016\_06062018.pdf">https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ecfspr\_report2016\_06062018.pdf</a>
- 8. Liou, T.G., et al., Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. Am J Epidemiol, 2001. 153(4): p. 345-52.
- 9. Kerem, E., et al., Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med, 1992. 326(18): p. 1187-91.
- 10. Stern M. et al. Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE). AWMF-Register Nr. 068/020, Stand 05/2011.
- 11. Castellani C., et al., ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006. Epub 2018 Mar 3.
- 12. Farrell, P.M., et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Screened Populations. J Pediatr. 2017 Feb;181S:S33-S44.e2
- 13. Accurso F.J. et al., Sweat chloride as a biomarker of CFTR activity: proof of concept and ivacaftor clinical trial data. J Cyst Fibros. 2014 Mar;13(2):139-47.
- 14. Waters, V. and F. Ratjen, Pulmonary Exacerbations in Children with Cystic Fibrosis. Ann Am Thorac Soc, 2015. 12 Suppl 2: p. S200-6.
- 15. Bhatt, J.M., Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Eur Respir Rev, 2013. 22(129): p. 205-16.

Datum	17. Dezember 2020	
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) – Zystische Fibrose, ab 12 Jahren, F508del-Mutation, heterozygot (AWG A)	
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81	
	65189 Wiesbaden	

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) im Indikationsgebiet Zystische Fibrose, ab 12 Jahren, F508del-Mutation, heterozygot (AWG A) durch den Gemeinsame Bundesausschuss (GBA). Da sich AbbVie ebenfalls mit der Indikation Zystischer Fibrose beschäftigt, möchten wir zu oben genannten Verfahren Stellung nehmen.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) ist zugelassen als Arzneimittel zur Kombinationsbehandlung 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.	
Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Dezember 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (http://www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet.	
Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie die folgenden Sachverhalte erörtert:	
<ol> <li>Die Bewertung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV1%) als patientenrelevanten Parameter bei der Zystischen Fibrose (CF)</li> </ol>	
Geänderte Berichtstruktur des IQWiG begründet durch die Corona-Pandemie	

Stellunghenmer. Abbivie Deutschland Gmbh & Co. NG		
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
1) Die Bewertung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV1%) als patientenrelevanter Parameter bei der Zystischen Fibrose (CF)  Der Anteil des forcierten Einsekundenvolumens vom vorhergesagten Normwert beschreibt die Lungenfunktion und wird als klinisch relevanter Endpunkt gemäß der aktuellen Richtlinien der European Medicines Agency (EMA; europäische Zulassungsbehörde) für Arzneimittel bei der CF verwendet. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV1% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen (3).	Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV1), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV1 % dargestellt wird, wurde in den Studien 102 als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.	
Die allgemeine Akzeptanz des FEV1% als Prädiktor für die Mortalität spiegelt sich auch in den EMA Richtlinien wider: FEV1% soll als primärer Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion gewählt werden, weil dieses den stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität darstellt (3).		
Eine verringerte Lungenfunktion beschreibt als patientenrelevanter Morbiditätsfaktor das Ausmaß der mit CF assoziierten Erkrankung der Atemwege. Zudem stellt dieser Parameter einen etablierten und validierten Surrogatparameter für die mit CF assoziierte Mortalität dar (4).		
Der pU zitiert aus nicht veröffentlichten Dokumenten, dass im Rahmen einer GBA Beratungsanfrage (2012-B-050) im Jahr 2012 zur Fixkombination Lumacaftor/Ivacaftor bei der Behandlung von CF sich zudem das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte für den Parameter FEV1% als Surrogat für die Mortalität ausgesprochen hat (5).		
Weiterhin konnte der pU anhand der eingereichten Unterlagen zeigen, dass die mittleren absoluten Veränderungen (zu Woche 24 versus Baseline) unter IVA/TEZ/ELX (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu Placebo bezüglich FEV1% bei 14,25 % liegen und statistisch signifikant sind.		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Verbesserung der Lungenfunktion (gemessen mittels des FEV1%) ist vom Patienten wahrnehmbar, so stehen Verbesserungen in der Lungenfunktion mit einer Zunahme der Belastbarkeit und Verbesserungen bei der Bewältigung des Alltags im Zusammenhang. Dies wird auch durch eine gleichzeitige Verbesserung der Lebensqualität, die mittels des CFQ-R Fragebogens erhoben wurde, bestätigt (1, 2).	
Darüber hinaus wurden in einer Untersuchung von Liou et al. (2001) (6) in einem 5-Jahres Überlebensmodell die wichtigsten klinisch relevanten Faktoren der CF identifiziert. Dabei analysierten die Autoren Patientendaten aus dem "Cystic Fibrosis Foundation" Patientenregister (CFFPR), das longitudinale Daten in den USA von bis zu 90% der CF Patienten seit 1986 erfasste. Liou et al. entwickelten multivariate logistische Regressionsmodelle und untersuchten 5,820 Patienten, die randomisiert aus einem Patientenpool von 11,630 CFFPR Patienten von 1993 selektiert wurden.	
Basierend auf den multivariaten logistischen Regressionsmodellen wurde von Liou et al. das FEV1% als einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität identifiziert und daher stuft der pU die im Dossier präsentierten Ergebnisse in hohem Maße als patientenrelevant ein (2).	
AbbVie ist auf Basis der genannten Gründe der Auffassung, dass es sich bei FEV1% um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt.	

<sup>(1)</sup> Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del und MF-Mutation))
<a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/583/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/583/</a>

<sup>(2)</sup> Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®), Modul 4 A Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen.

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3942/2020-08-26 Modul4A IVA-TEZ-ELX.pdf

<sup>(3)</sup> Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. 2009.

<sup>(4)</sup> de Boer, K, Vandemheen, KL, Tullis, E, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. Thorax. 2011;66(8):680-5.

<sup>(5)</sup> Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme. 2012.

<sup>(6)</sup> Liou, TG, Adler, FR, Fitzsimmons, SC, et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. Am J Epidemiol. 2001;153(4):345-52.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
2) Geänderte Berichtstruktur des IQWiG im Bewertungsbericht durch die Corona-Pandemie	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis Genomen.		
Mit dem Bewertungsbericht zu dem Wirkstoff Ramucirumab (IQWiG-Berichte – Nr. 912), veröffentlicht am 15.05.2020, hat das IQWiG seine Berichtsstruktur geändert. Diese Praxis findet auch bei dem vorliegenden Bericht Nr. 1001 zu IVA/TEZ/ELX (plus Ivacaftor) Anwendung. Das IQWiG begründet das Vorgehen mit Einschränkungen durch die Corona-Pandemie:			
"Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU."			
Die Corona-Pandemie stellt eine sehr große Herausforderung dar.			
AbbVie ist der Meinung, dass durch die Änderungen bei der Berichtsstruktur die Informationstiefe und Transparenz zur Position des IQWiG im zugrundeliegenden Verfahren eingeschränkt ist.			
Dadurch sieht AbbVie die Beobachtung der methodischen Entwicklung erschwert und erhofft sich eine umgehende Rückkehr zum alten Berichtsformat. AbbVie betrachtet diese Informationen als essenziell, sowohl vor dem Hintergrund der Studienplanung als auch der Dossiererstellung.			

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

- D. Anlagen
- 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

## Mündliche Anhörung



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

## hier: Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor (D-584 bis D-587)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 11. Januar 2021 von 14:59 Uhr bis 16:12 Uhr

- Stenografisches Wortprotokoll -

Angemeldete Teilnehmer der Firma Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.:

Herr Dr. Bönisch

Herr Petry

Herr Dr. Dr. Banik

Frau Schmeding

Angemeldete Teilnehmer der Firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:

Herr Maaske

Frau Dietz

Angemeldete Teilnehmer der Firma BIO Deutschland e. V.:

Frau Dr. Tyler-Weishaupt

Herr Kahnert

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

Herr Dr. Wilken

Herr Kopp

Angemeldete Teilnehmer der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM)/ AG CF in der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP):

Frau Dr. Hammermann

Frau Dr. Stahl

Angemeldeter Teilnehmer der Charité-Universitätsmedizin Berlin:

Herr PD Dr. Schwarz

Angemeldeter Teilnehmer des Mukoviszidose-Zentrums München-West:

Herr Prof. Fischer

Angemeldete Teilnehmerin des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mainz (JGU):

Frau Dr. Poplawska

Angemeldeter Teilnehmer des Christiane-Herzog-Zentrums für Mukoviszidosekranke, Medizinische Hochschule Hannover (ZSE):

Herr Prof. Dr. Tümmler

Angemeldeter Teilnehmer der Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen (UKE):

Herr Dr. Sutharsan

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:59 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Für diejenigen, die bei den vorangegangenen Anhörungen nicht dabei waren, noch ein gutes und frohes neues Jahr für uns alle mit hoffentlich etwas mehr Normalität ab dem Sommer. Wir sind jetzt bei der Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor. Wir haben vier unterschiedliche Dossiers, die in dieser einen Anhörung zusammengepackt sind. Das sind einmal die Dossiers 585 und 587, die sich auf die homozygoten Patienten mit einer F508del-Mutation ab zwölf Jahren beziehen, und dann haben wir die Dossiers 584 und 586, gleiche Kombination, die sich auf die heterozygoten Patienten mit einer F508del-Mutation ab zwölf Jahren beziehen. Wir haben unterschiedliche Stellungnehmer zu den unterschiedlichen Dossiers. Zu den Homozygoten sind neben dem pharmazeutischen Unternehmer die Deutsche Gesellschaft für PDGP und AGAM, die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose im Mukoviszidose e. V. und der Vorstand der Arbeitsgemeinschaft zystische Fibrose in der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie als Stellungnehmer aufgetreten, dann Herr Professor Dr. Dr. Tümmler vom Christiane-Herzog-Zentrum für Mukoviszidosekranke von der Medizinischen Hochschule Hannover, Herr Dr. Sutharsan von der Universitätsmedizin Essen, Frau Dr. Poplawska, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Mainz, Professor Dr. Fischer, Mukoviszidose-Zentrum München-West, AbbVie Deutschland als pharmazeutischer Unternehmer, BIO Deutschland, Bundesverband Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Bei den Heterozygoten haben wir Stellungnahmen bekommen zum einen wieder vom pharmazeutischen Unternehmer, nämlich von Vertex Pharmaceuticals Ireland, dann von Fachgesellschaften, klinischen Fachexperten, hier wieder die Arbeitsgemeinschaft zystische Fibrose in der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose, Frau Dr. Hannemann und Frau Privatdozentin Dr. Stahl, dann wieder Universitätsmedizin Essen, Herr Dr. Sutharsan, Privatdozent Dr. Carsten Schwarz und die AGAM, Herr Professor Reinhard Fischer, München-West, Dr. Christina Poplawska, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Mainz, hatten wir eben auch schon, und von den pharmazeutischen Unternehmen und Verbänden auch eine Reihe von Stellungnahmen. Wir haben für heute angemeldet, und deshalb muss ich jetzt die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen, für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Vertex Pharmaceuticals Ireland, Herrn Dr. Bönisch, Herrn Petry, Herrn Dr. Dr. Banik und Frau Schmeding. Dann haben wir Frau Dr. Hammermann und Frau Dr. Stahl von der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose, Herrn Dr. Schwarz von der Charité; Herr Schwarz fehlt; Fragezeichen, dann Herrn Professor Fischer, München; Herr Professor Fischer -Fragezeichen –, dann Frau Dr. Poplawska vom Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin; Frau Poplawska, sind Sie da? Auch nicht. Das ist aber doof. Dann Herr Professor Tümmler, Herr Dr. Sutharsan, Essen? Ist er da oder nicht? Fragezeichen. Dann Herr Dr. Wilken und Herr Kopp vom BPI, Herr Maaske und Frau Dietz von AbbVie, Frau Dr. Tyler-Weishaupt und Herr Kahnert von BIO Deutschland, Herr Werner vom vfa.

(Herr Dr. Rasch, vfa: Herr Werner ist für heute nicht angemeldet.)

Herr Rasch, Sie sind da. Jetzt frage ich noch einmal nach: Herr Dr. Schwarz, Charité? – Nein. Herr Professor Fischer, Mukoviszidose-Zentrum München-West? – Nein. Frau Poplawska, Mainz? – Auch noch nicht. Das müssen wir nachverfolgen.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht einleitend zu den Dossierbewertungen des IQWiG, die datieren vom 1. Dezember des vergangenen Jahres, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte darzustellen. Dann würden wir – dabei müssen wir versuchen, die Heterozygoten und die Homozygoten immer ein wenig auseinanderzuhalten – in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer die einleitenden Bemerkungen machen? – Frau Schmeding, bitte, Sie haben das Wort.

**Frau Schmeding (Vertex):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Bevor wir näher auf die Dreifachkombination zu sprechen kommen, möchte ich gerne die Kollegen an meiner Seite kurz vorstellen bzw. dem derzeitigen Format geschuldet, sie sich gerne selber vorstellen lassen und würde das Wort an meinen Kollegen, Herrn Dr. Bönisch, übergeben.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Clemens Bönisch, Medizinischer Direktor in Deutschland und verantwortlich für die Triplekombination. Ich gebe weiter an Dennis Petry.

Herr Petry (Vertex): Schönen guten Tag! Dennis Petry ist mein Name, bei Vertex verantwortlich für den Market Access. – Ich gebe weiter an Herrn Dr. Dr. Banik.

Frau Schmeding (Vertex): Herr Banik scheint technische Probleme zu haben. Insofern würde ich das Wort wieder übernehmen. Herr Banik ist der Geschäftsführer der Firma Winicker Norimed und hat uns bei der Dossiererstellung unterstützt. Wir hoffen, dass er später noch dazu kommt. – Annette Schmeding mein Name, ich leite bei Vertex die Abteilung Market Access. Die Dreifachkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor ist der vierte von Vertex entwickelte CFTR-Modulator, ein Durchbruch in der Therapie der Mukoviszidose. Die Mukoviszidose, oft auch zystische Fibrose genannt oder abgekürzt mit CF, ist der Schwerpunkt von Vertex. Wir forschen schon seit über 20 Jahren mit dem Ziel, allen Betroffenen eine kausale Therapie, das heißt eine Therapie, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt, zu ermöglichen. Mit der Dreifachkombination sind wir unserem Ziel einen deutlichen Schritt nähergekommen.

Die zystische Fibrose ist eine angeborene, seltene und lebensverkürzende Erkrankung. Sie betrifft verschiedene Organe. Doch immer ist auch die Lunge betroffen, und so ist die bei weitem häufigste Todesursache die Lungenerkrankung. Acht von zehn der Betroffenen sterben daran. Das mediane Sterbealter in Deutschland lag 2019 bei nur 34 Jahren. Die Ursache der CF sind Mutationen, also Fehler im Erbgut, in dem sogenannten CFTR-Gen. Mit einem CFTR-Modulator ist es möglich, spezifisch durch die Mutation verursachten Fehler das CFTR-Protein zu korrigieren und damit die zugrunde liegende Krankheitsursache zu adressieren. Folglich kann die Krankheitsprogression gebremst werden.

Die Triplekombination ist nun der vierte von Vertex entwickelte CFTR-Modulator. Er ist seit September 2020 für Patienten ab zwölf Jahren in Deutschland verfügbar; und dies in zwei Anwendungsgebieten. Zum einen sind es Patienten mit einer F508del-Mutation und Patienten mit zwei F508del-Mutationen. Heterozygote Patienten, also Patienten mit einer F508del-

Mutation, haben auf dem anderen Allel eine sogenannte Minimalfunktionsmutation. Für diese Patienten ist die Triplekombination die erste kausale zugelassene Therapie überhaupt. In der 24-Wochen-Zulassungsstudie konnten noch nie dagewesene Ergebnisse gegenüber der bisher rein symptomatischen Therapie gezeigt werden. Das zweite Anwendungsgebiet sind die F508del homozygoten Patienten. Das heißt, die Patienten haben auf beiden Allelen die F508del-Mutation. Bereits die vierwöchige Zulassungsstudie hat beeindruckende Ergebnisse gezeigt. Diese wurden zudem bestätigt und bestärkt durch Ergebnisse einer 24 Wochen randomisierten kontrollierten Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einem aktiven Komparator.

Aufgrund der Tatsache, dass die Dreifachkombination eine sehr frühzeitige Zulassung von der europäischen Zulassungsbehörde erhalten hat, lagen diese 24-Wochen-Daten zur Dossiereinreichung noch nicht final vor. Um den Patienten die neue hochwirksame Therapie doch schnellstmöglich zur Verfügung zu stellen, haben wir uns für eine Dossiereinreichung beim G-BA mit den 4-Wochen-Daten der Zulassung entschieden. Die 24-Wochen-Daten haben wir im Prozess nachgereicht. Die Daten dieser 24-Wochen-Studie gegenüber der zVT belegen eine außerordentlich hohe Wirksamkeit der Dreifachtherapie, auch bei Patienten mit zwei F508del-Mutationen, das heißt der weltweit mit Abstand häufigsten Mutation. Somit kommen wir mit der Dreifachkombination unserem Ziel, allen Patienten mit CF eine kausale Therapie zu ermöglichen, ein großes Stück näher.

Sehr geehrter Herr Hecken, wenn Sie einverstanden sind, würde ich das Wort gern an meinen Kollegen, Dr. Bönisch, übergeben, sodass dieser noch mehr auf die medizinischen Details eingehen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön, Frau Schmeding. – Sie haben das Wort, Herr Dr. Bönisch.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich werde über drei Dinge sprechen: erstens über den Wirkmechanismus der Triplekombination, der die deutlich verbesserte Wirksamkeit erklärt, zweitens über die neuen beeindruckenden Daten bei den F508del-homozygoten Patienten aus der 24-Wochen-Studie und drittens über die zusätzlichen Responderanalysen zur Lebensqualität, die einen erheblichen Zusatznutzen zeigen.

Erstens zum Wirkmechanismus: Mukoviszidose ist eine Erbkrankheit. Die mit Abstand häufigste Mutation ist F508del. Das Fehlen einer einzigen Aminosäure hat hier dramatische Konsequenzen. Es kommt fast kein CFTR-Chloridkanal an der Zelloberfläche an und das, was ankommt, ist defekt. In der Triplekombination haben wir nun zum ersten Mal drei Wirkstoffe zur Behandlung der F508del-Mutation kombiniert. Zwei dieser drei Wirkstoffe sind auch schon im Vorgängerpräparat Symkevi enthalten: Tezacaftor und Ivacaftor. Tezacaftor, ein sogenannter CFTR-Korrektor, erhöht die Menge an CFTR-Chloridkanal an der Zelloberfläche, und der Potentiator Ivacaftor erhöht dann zusätzlich die Funktion. Der zusätzliche Wirkstoff Elexacaftor ist ein neuartiger CFTR-Korrektor mit einer anderen Bindestelle im CFTR-Protein. Elexacaftor führt zusammen mit Tezacaftor dazu, dass viel mehr Chloridkanal an die Zelloberfläche gebracht wird und das erklärt, warum diese Therapie so viel wirksamer ist.

Zweitens die 24-Wochen-Studie bei F508del-homozygoten Patienten: Bei diesen Patienten ist die zVT ein anderer CFTR-Modulator, nämlich das angesprochene Vorgängerpräparat Symkevi, die Wirkstoffe Tezacaftor und Ivacaftor. Wir haben nun in einer Studie über

24 Wochen den direkten Vergleich der Triplekombination mit der zVT vorgelegt und sehen hier eindrucksvoll die Daten aus der 4-Wochen-Zulassungsstudie bestätigt: 10 Prozentpunkte mehr in der Lungenfunktion, 70 Prozent weniger Exazerbationen. In der respiratorischen Domäne des CFQ-R-Fragebogens, also der patientenberichteten Lungensymptomatik, haben wir zu Studienbeginn etwas über 70 von 100 möglichen Punkten, und wir sehen eine Verbesserung auf über 90 – auf über 90 – von 100 möglichen Punkten; fast symptomfrei.

Drittens die zusätzlichen Responderanalysen zur Lebensqualität gemäß dem 15-Prozent-Kriterium aus dem IQWiG-Methodenpapier 6.0: Diese Analysen haben wir eigens für die Stellungnahme angefertigt, und sie zeigen einen erheblichen Zusatznutzen für beide Populationen in der patientenberichteten Lebensqualität. Bei den F508del-homozygoten Patienten zeigen diese Analysen einen Zusatznutzen in fünf von Lebensqualitätsdomänen; wohl gemerkt im Vergleich mit einem anderen CFTR-Modulator, im Vergleich mit Tezacaftor/Ivacaftor. Hier ist in zwei Domänen das Ausmaß erheblich, einmal in der Domäne körperliches Wohlbefinden. Wie schwer oder wie leicht fällt mir das Gehen, das Treppensteigen, kann ich Sport treiben? Zum anderen in der Domäne subjektive Gesundheitseinschätzung: Fühle ich mich krank oder fühle ich mich gesund?

Bei den F508del-heterozygoten Patienten, also im Anwendungsgebiet A im Vergleich zu Placebo zeigen diese Analysen einen Zusatznutzen in neun von neun, in allen Lebensqualitätsdomänen. Hier ist das Ausmaß in vier zusätzlichen Domänen, also in insgesamt sechs Domänen ist das Ausmaß erheblich. Diese bemerkenswerten Studienergebnisse decken sich auch mit dem, was wir von Behandlern und Patienten zurückgespiegelt bekommen. Patienten, die nachts immer aufwachten, weil sie husten mussten, schlafen durch. Patienten, die Probleme beim Treppensteigen hatten und immer wieder Pausen machen mussten, meistern Treppen wieder problemlos. Patienten, die zur Lungentransplantation gelistet waren, sind von der Transplantationsliste. Meine Damen und Herren, die Triplekombination bietet einen erheblichen patientenrelevanten Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Bönisch, herzlichen Dank, Frau Schmeding, für diese Einführung. – Ich kann jetzt für das Protokoll feststellen, dass Herr Professor Tümmler, Herr Dr. Sutharsan und Herr Dr. Schwarz seit geraumer Zeit zugeschaltet sind und auch mitgehört haben. Also, danke für diese Einführung, und dann eröffne ich die Fragerunde. Wer möchte beginnen? – Bänke, PatV? – Jetzt habe ich als Erstes noch einmal Frau Schmeding. Entschuldigung, Frau Schmeding, wenn ich Sie abgewürgt hatte. Nein, Frau Schmeding, das ist eine alte Wortmeldung. – Frau Biester vom IQWiG, bitte schön.

Frau Biester: Vielen Dank für Ihre Einführung. – Ich habe Fragen zu den nachgereichten Daten, und zwar einmal zu dem Anwendungsgebiet homozygot und auch zu dem heterozygot, was aber auch beide Anwendungsgebiete betrifft. Vielleicht erst mal für die neue nachgereichte Studie: Erst einmal finde ich es sehr positiv, dass es jetzt eine längere Studie für das Anwendungsgebiet gibt, die sehr wahrscheinlich für die Nutzenbewertung infrage kommt. Sie haben in Ihrer Einführung gerade das Ergebnis zu den Exazerbationen hervorgehoben. Darauf zielt meine Frage ab. In Ihrer Stellungnahme haben Sie die Ergebnisse beschrieben. Da ist mir aufgefallen, dass der Endpunkt Exazerbationen ausschließlich über die UE erhoben wurde, also nur über den preferred term. Das unterscheidet sich ganz maßgeblich von all Ihren anderen Studien, in denen Sie einen sehr umfangreichen Endpunkt hatten, der das Konstrukt der Exazerbationen abbildet, was auch nicht eindimensional ist, weil

da verschiedene Symptome mit erfasst werden. Es hat mich verwundert, dass Sie das in der Studie nicht gemacht haben, weil Sie das jetzt so hervorheben und auch in Ihrer Stellungnahme schreiben, dass es für die Patienten ein ganz zentraler Endpunkt ist. Können Sie hierzu bitte etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Banik, bitte.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Banik, wir verstehen sie ganz schlecht.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Ich möchte beginnen mit der Antwort auf die Frage von Frau Biester. Vertex hat bisher in allen Studien die Exazerbationen zum koprimären Endpunkt gewählt gehabt und hat deshalb auch die ... (akustisch aufgrund der Internetübertragung unverständlich). Jetzt erstmalig im direkten Vergleich mit einer aktiven Substanz, mit dem Symkevi, war dies nicht mehr möglich, weil die Erwartungen dahin gehend nicht hoch waren, und deshalb wurde der Endpunkt, wie es auch sonst im klinischen Alltag üblich ist, ausschließlich als Nebenwirkungsendpunkt erfasst. Das möchte ich erst einmal dazu sagen, vielleicht kann Herr Bönisch noch ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bönisch, haben Sie noch ergänzend etwas vorzutragen? – Ich höre Sie nicht, Herr Bönisch.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Wir haben hier den Vergleich mit dem Symkevi, dem aktiven Komparator, durchgeführt und da wäre dann, um wirklich für diesen Endpunkt zu powern, wie wir das in der Vergangenheit mit den Placebovergleichen gemacht haben, hätte die Studienpopulation so in die Größe getrieben, dass wir die Studie kaum hätten durchführen können. Man muss bedenken, dass Symkevi auch schon die Exazerbationsrate um 35 Prozent gegenüber Placebo reduziert, und somit haben wir das hier über den Safety-Endpunkt erhoben. Allerdings hat das eine große klinische Relevanz. Das ist auch das, was im klinischen Alltag passiert, und wir sehen hier diese Reduktion der Exazerbationen, die als Ereignis der Grunderkrankung reduziert werden, sehr deutlich; einerseits die Reduktion aller Exazerbationen über diesem preferred term pulmonale Exazerbation der CF um ungefähr 70 Prozent. Aber auch wenn wir nach den schwerwiegenden Ereignissen schauen, also schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Exazerbationen, sehen wir eine deutliche Reduktion. Wir haben neun Ereignisse in der TEZ-IVA-Gruppe und nur ein einziges Ereignis in der Triplekombinationsgruppe bei den schwerwiegenden Exazerbationen; also auch hier eine deutliche Reduktion, die sogar statistisch signifikant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bönisch, für diese Ergänzung. – Ich frage jetzt mal Frau Biester: Ist das für Sie ausreichend, was dazu ausgeführt wurde, oder Nachfrage?

**Frau Biester:** Ich glaube fast, dass der pU nicht viel mehr dazu sagen kann. Ich hatte Herrn Banik akustisch nicht gut verstanden, aber ich nehme an, dass das von Herrn Bönisch dann auch noch mal gesagt wurde mit der Power.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aus meiner Sicht, ja.

Frau Biester: Genau. – Was das nicht erklärt, und das können Sie wahrscheinlich jetzt auch nicht aufklären, ist, oder vielleicht können Sie etwas dazu sagen: Erfasst man dann überhaupt noch den Endpunkt? Wenn man sich dazu entscheidet, diesen Endpunkt erheben zu wollen, weil man zu viele Patienten dafür bräuchte, was nicht machbar erscheint – das lasse ich einfach mal so stehen –, muss man sich fragen, ob man dann das erfasst, was man erfassen möchte, wenn man das nur über die UE macht. Das wäre jetzt noch nicht geklärt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ich sehe, Herr Dr. Bönisch meldet sich. – Bitte schön, Herr Bönisch.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Wir hatten in der Studie 102 die Exazerbationen als Morbiditätsendpunkt präspezifiziert und definiert erfasst, wo wir auch eine deutliche Reduktion sehen: 60 Prozent weniger und auch weniger schwere Exazerbationen. Wenn wir bei der Studie 102 in die Safety schauen, sehen wir auch eine deutliche Reduktion der pulmonalen Exazerbation. Also, auch wenn das nicht 100-prozentig kongruent ist, ist es doch so, dass wir mit beiden Analysen, ob jetzt über den präspezifizierten Morbiditätsendpunkt oder auch über das Safetyset, sehen, dass die Exazerbationen deutlich reduziert werden und somit hier ein patientenrelevanter Zusatznutzen besteht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Bönisch. – Herr Banik hat sich auch gemeldet. – Herr Dr. Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Das hat sich weitgehend erledigt. Ich wollte auch sagen, dass wir ... (akustisch unverständlich) einen sehr spezifischen Terminus haben, infektiöse Exazerbationen, pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose und deshalb, wie Herr Bönisch schon sagte, kann ... (akustisch unverständlich) sollte der Effekt keinesfalls infrage stehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das kam jetzt nur sehr abgehackt an, lieber Herr Banik. Ich weiß nicht, wie es bei den anderen war. Da hat man es da besser verstanden?

Frau Bickel: Vielleicht noch einmal aus- und einwählen. Das hilft manchmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann würde ich weitergeben an Frau Schulz, FB Med.

Frau Schulz: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage, die sich an die klinischen Experten richtet. Inwiefern ist die Studienpopulation der eingereichten Studien für die in der vorliegenden Indikation erkrankten Patientinnen und Patienten repräsentativ, insbesondere hinsichtlich der vorliegenden Baseline-Charakteristika wie dem BMI; denn der mittlere BMI der Studienpopulation lag in beiden Anwendungsgebieten sowohl zu Therapiebeginn als auch nach der 24-wöchigen Behandlung mit der Studienmedikation im Normalbereich. Könnten Sie hierzu bitte ausführen? – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Schulz. – Wer möchte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Herr Dr. Schwarz, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Schwarz (Charité): Danke. – Wenn man sich den Verlauf der Patienten über die letzten Jahre, Jahrzehnte anschaut, ist das Ziel, wenn die Patienten vom Kindesalter ins Erwachsenenalter transitieren, immer eine normale Lungenfunktion, und der BMI wird

eigentlich bei sehr vielen mittlerweile erreicht. Daher bildet sich die aktuelle BMI-Landschaft bei der Mukoviszidose sehr gut ab. Das ist eigentlich normal, das würde man so erwarten. Das sehen wir selbst bei Studien, an denen Patienten teilnehmen, bei denen eine schlechtere Lungenfunktion vorliegt, wo mittlerweile der BMI eigentlich im Normbereich liegt. Von daher würde ich das nicht hinterfragen; das würden wir im Moment eigentlich erwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Ausführungen? Möchte sonst noch jemand von den Klinikern etwas dazu sagen? – Keiner. – Dann habe ich noch eine Wortmeldung von Herrn Bönisch im Nachgang zu dem, was Herr Banik gesagt hat, danach Frau Bickel, Frau Afraz und Frau Biester. – Herr Bönisch zunächst einmal.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Das hat sich mittlerweile erledigt; das war nur ein Nachtrag zu dem, was Herr Dr. Banik sagte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Dann Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zur Studie der Heterozygoten, und zwar zur Studie 102. Da kritisiert das IQWiG, dass die Begleittherapie stabil gehalten werden musste, und vor diesem Hintergrund leitet das IQWiG einen Anhaltspunkt für die Endpunkte ab. Könnten Sie noch einmal genau sagen, was im Studienprotokoll war und warum das gegebenenfalls nicht angepasst werden konnte? Ist das anders als bei den Studien, die Sie sonst durchgeführt haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Wer möchte dazu? – Herr Bönisch, bitte.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Im Studienprotokoll steht, dass die Patienten bereit sein sollten, eine konstante Begleitmedikation über die Studiendauer bereitzuhalten. Aber es steht auch drin, dass, wenn es für notwendig erachtet wird, eine Anpassung der Begleittherapie vorgenommen werden kann, sodass die bestmögliche symptomatische Therapie umgesetzt werden kann. Man sieht das auch in den Daten, die wir eingereicht haben. Man sieht, dass es zum Beispiel über den Studienverlauf zu neuen Antibiosen kam, die am Anfang der Behandlung nicht auftraten. Interessanterweise sieht man auch hier, dass in der Placebogruppe häufiger neue Antibiosen, auch häufiger neue iv-Antibiosen gestartet werden mussten als in der Triplekombinationstherapie, sodass diese Anpassungen erfolgen konnten, auch erfolgten und somit die zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care adäquat umgesetzt werden konnte.

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

**Frau Bickel:** Ich wollte nachfragen, inwieweit das anders war im Vergleich zu den anderen Studien, die wir bislang gesehen haben. Wir hatten auch schon Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie.

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

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Noch mal zu dem Punkt: Das war auch etwas, was in den vorangegangenen Studienprotokollen ebenso war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, zufrieden?

Frau Bickel: Ja gut, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Afraz, bitte.

**Frau Afraz:** Ich habe eine Nachfrage an die Kliniker. Ich wollte das mit dem BMI noch mal thematisieren, den wir gerade hatten und Sie nach Ihrer Einschätzung fragen, nach der Patientenrelevanz in der Erwachsenenpopulation. Wenn wir uns außerhalb des Untergewichts befinden – wir sind schon im Normalbereich –, dazu wollte ich Ihre Einschätzung wissen, wenn es noch Verbesserungen, wenn man die so nennen will, gibt, wie Sie das einschätzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Afraz. – Wer möchte dazu? – Bitte winken oder klicken. – Herr Schwarz, bitte.

Herr Dr. Schwarz (Charité): Ich kann es noch einmal wiederholen: Zum einen geht man davon aus, dass die Werte zwar normal sind, aber das, was wir klinisch gesehen haben, und das ist extrem interessant, geht in die gleiche Richtung, was quasi gerade von der Firma berichtet wurde, dass sich die Patienten zum einen wirklich klinisch deutlich besser fühlen und belastbarer sind, und trotzdem oder vielleicht auch deshalb, weil die Erkrankung weniger konsumieren kann, deutlich an Gewicht zunehmen. Die stärksten Gewichtszunahmen, die wir aus der Community kennen, sind teilweise über 10 Kilo. Da sieht man, dass, selbst wenn ein Mensch normalgewichtig ist, zumindest in Zahlen, dann scheint noch nicht das Gewicht erreicht, was wir mit der gleichen Ernährung erreichen. Die Patienten essen nicht unbedingt mehr, sondern sie können es besser verstoffwechseln, was ein extrem positives Zeichen ist. Das heißt, trotz des normalen BMI sieht man aus meiner Sicht eine klinisch signifikante Verbesserung in diesem Bereich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Schwarz. – Ich schaue jetzt einmal zu den anderen Klinikern. Haben Sie noch Ergänzungen, Herr Professor Tümmler, Herr Dr. Sutharsan, oder ist das okay, selbsterklärend? – Herr Sutharsan, Sie haben sich noch gemeldet dazu. – Herr Sutharsan, Sie müssten das Mikrofon einschalten. Wir hören keinen Ton. Jetzt tut sich etwas.

Herr Dr. Sutharsan (Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen): Wir in der Erwachsenenambulanz Mukoviszidose mussten jahrelang unsere Mukoviszidose-Patienten dazu anhalten, dass sie sich anders als die normal Gesunden hochkalorisch ernähren, um überhaupt das Gewicht zu halten oder zu steigern. Sie mussten mehrere Mahlzeiten, Zwischenmahlzeiten einlegen, unter anderem hochkalorische Kost wie Fresubin zu sich nehmen, um das Gewicht zu halten. Wir kennen die Beziehung zwischen BMI und Lungenfunktion, und uns war immer daran gelegen, dass das Gewicht nicht abfällt, und über die Jahre haben die CF-Patienten jetzt auch Modulatoren. Das erste war mit Lumacaftor und Ivacaftor, dann kam Tezacaftor/Ivacaftor und die Tripletherapie. Wir sehen über die Jahre mit dem CFTR-Modulator, dass sich das Gewicht gebessert hat. Trotzdem waren sie angehalten, sich auch weiter hochkalorisch zu ernähren, um das Gewicht auf einem guten Level zu halten. Wir sehen mit der neuen Triplekombination, dass das Gewicht unter anderem gehalten werden kann, wobei die Patienten die zusätzlichen Mahlzeiten zum Teil reduzieren können. Wir sehen deutliche Gewichtszunahmen bis zu 10 Kilo, wie es Herr Schwarz schon beschrieben hat. Es ist auch weiterhin wichtig, dass das Gewicht oben bleibt. Ich sehe es sehr positiv, dass die

Patienten jetzt nicht fünf bis sechs Mahlzeiten oder Fresubin als hochkalorische Kost zu sich nehmen müssen, sondern das Positive an der Modulatorentherapie ist, dass sie sich normal ernähren können und dass es ein gutes Zeichen ist, dass der Magen-Darm-Trakt unter den Modulatoren gut anspricht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Sutharsan. – Jetzt hat sich Herr Professor Tümmler noch gemeldet. – Herr Tümmler dazu, danach Frau Biester, Frau Teupen, Frau Bend. – Bitte schön, Herr Professor Tümmler.

Herr Prof. Dr. Tümmler (Christiane-Herzog-Zentrum für Mukoviszidosekranke, Medizinische Hochschule Hannover): Ja, meine Damen und Herren, die Besonderheit ist meines Wissens, dass das Entscheidende nicht mehr der BMI, sondern dass die Lungenfunktion so dramatisch besser geworden ist. Das konnte man mit der symptomatischen Therapie bisher nicht erzielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tümmler, für diesen wichtigen Hinweis. – Jetzt habe ich Frau Biester und danach Frau Teupen, PatV, und Frau Bend, ebenfalls Patientenvertretung. – Frau Biester. Bitte.

Frau Biester: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage zu einem anderen Themenkomplex, und zwar zu den nachgereichten Responderanalysen, zu den 15 Prozent – vielen Dank erst einmal, dass Sie die nachgeliefert haben –, was schön zeigt, dass man über die verschiedenen Domänen hinweg auf Basis der Responderanalysen eine konsistente Bewertung vornehmen kann, was vorher nicht möglich war. Es gibt vier Domänen, die für Kinder unter 14 Jahren nicht vorgesehen sind. Das sind Gewichtsprobleme, Therapie, die Belastung, Vitalität und Rollenfunktion. Sie haben das bei den MMRM-Analysen, die Sie im Modul 4 übermittelt haben, berücksichtigt und die Patienten aus der Analyse für diese Domänen herausgenommen, haben das aber für die Responderanalysen nicht gemacht. Da haben Sie das hineingenommen, ungeachtet dessen, ob das für Sie geeignet ist oder nicht. Das betrifft meines Wissens, soweit ich das gesehen habe, beide Anwendungsgebiete. Gibt es einen Grund dafür, oder war es ein Versehen?

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

Frau Schmeding (Vertex): Ich muss ganz ehrlich gestehen, aufgrund der Zeit, in der Kürze, in der wir die Analysen gemacht haben, haben wir uns das entsprechend angeschaut und das, glaube ich, schlichtweg an der Stelle übersehen und es deshalb mit hineingenommen, was aber aus unserer Sicht den erheblichen Zusatznutzen, den diese Ergebnisse zeigen, nicht schmälert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schmeding. – Ich schaue, ob Frau Biester noch eine Nachfrage hat. – Frau Biester, bitte.

**Frau Biester:** Gut. – Das mag Ihre Bewertung sein, dass das den erheblichen Zusatznutzen nicht infrage stellt. Es geht darum, dass das auch von unabhängiger Stelle zu bewerten ist. Dafür bräuchte man die korrekten Auswertungen. Es wäre gut, wir hätten die richtigen Auswertungen und nicht die, die offensichtlich dann fehlerhaft sind, was passieren kann, aber das müsste korrigiert werden. Eine Anschlussfrage noch zu den Responderanalysen: Was Sie

nicht dazu geliefert hatten, ist, wie die Response definiert war. Ist es die erstmalige, die dauerhafte, eine bestätigte Response? Was wurde gemessen?

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

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Zunächst einmal, wie Frau Schmeding schon gesagt hat: Wenn da ein Fehler unterlaufen ist, können wir das gerne noch einmal prüfen und schauen, inwieweit wir das für diese Domäne nachprüfen können. Ungeachtet dessen haben wir weitere Domänen, wo alle Patienten in die Bewertung eingehen müssen, und auch da sehen wir einen erheblichen Zusatznutzen. Auch wenn in manchen Domänen vielleicht manche Analysen noch nachgebessert werden müssten, so haben wir doch immer noch insgesamt in mehreren Domänen den erheblichen Zusatznutzen. Ganz wichtig ist auch, was wir geliefert haben, die Analyse bis Woche 24, die Response.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bönisch. – Ergänzungen dazu jetzt von Herrn Dr. Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Ich wollte nur das Methodische bestätigen. Bei der Analyse handelt es sich um die Responderanalyse über die 24 Wochen, das heißt sie hat im Studienverlauf bestanden. Es ist kein einzelner Zeitpunkt. Zu dem Ansprechen in den einzelnen Domänen denke ich auch, dass wir dahin gehend auf der sicheren Seite sind, dass bei den sehr jungen Patienten meines Erachtens dadurch keine zusätzliche Response entstanden sein kann. Wir sollten da eigentlich sogar konservativ sein. Trotzdem hat Frau Biester recht, es sollte alles stimmen, und das haben wir in der Eile tatsächlich nicht bemerkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Banik. – Wir gehen in der Fragerunde weiter. Jetzt habe ich Frau Teupen von der Patientenvertretung, dann Frau Bend von der Patientenvertretung, Herrn Lenzen, GKV-SV, Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung, und danach ist Herr Bönisch wieder dran, wenn er nicht vorher eine Frage beantworten muss und dann könnte er das sagen, was er jetzt in der Wortmeldung sagen will. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir haben noch eine Frage zu den Heterozygoten, auch in der Studie 102 ab zwölf Jahre. Zu den UE und anderen Endpunkten gibt es eine Effektmodifikation vom IQWiG, bezogen auf das Alter unter 18/über 18. Wir sind jetzt nicht sicher, ob die Responderanalysen irgendetwas verändern würden. ... (akustisch unverständlich) der Kliniker. Sehen Sie ein Problem mit dem Alter? Können Sie sich das irgendwie erklären, oder sehen Sie da keine Relevanz? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Wer winkt oder wer schickt ein X? – Keiner winkt, keiner schickt ein X, keiner will mehr mitspielen. – Sehen Sie andere Leute als ich? Ich sehe keinen winken. Also, es geht um die Effektmodifikation. Wie bewerten Sie die differenzierte Betrachtung aus klinischer Sicht? – Herr Dr. Banik, Sie haben sich gemeldet. Wollen Sie dazu etwas sagen?

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Ja gern, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte; in Verzweiflung, weil die Kliniker sich offenbar dazu nicht äußern möchten. Bitte schön. Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Natürlich ist hier vorrangig die klinische Einschätzung gefragt. Ich will mich deshalb auch nicht vordrängen, aber für uns ist der Faktor Alter wieder dem natürlichen Verlauf der Erkrankung geschuldet, sodass es so ist, dass ältere Patienten in ihrer Progredienz schon fortgeschrittener sind und deshalb die größeren Effekte auch bei den älteren Patienten erreicht und gezeigt werden können. Andere Unterschiede sehen wir da nicht und würden es auch nicht dahin gehend anders interpretieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann frage ich jetzt noch mal Herrn Bönisch, auch wieder pU, sehen Sie das auch so aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers?

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Das ist genau das, was Herr Banik gerade gesagt hat: Wir haben hier eine größere Einschränkung bei den Patienten, sodass diese Effekte dann leichter zu bewerten sind. – Ich habe gesehen, dass sich Herr Dr. Schwarz von der Charité auch mit dem Handzeichen gemeldet hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der ist hier gerade aufgetaucht mit dem Handzeichen. Herr Sutharsan hat gefragt, ob Frau Teupen ihre Frage präzisieren könnte. Aber ich gebe jetzt Herrn Schwarz das Wort, und vielleicht ist das selbsterklärend, damit Herr Sutharsan dann ergänzend vortragen kann. – Herr Dr. Schwarz, bitte schön.

Herr Dr. Schwarz (Charité): Ich hatte es schon einmal versucht, jetzt das zweite Handzeichen. – Letztendlich haben wir alle ein wenig gezögert, weil man das wahrscheinlich nicht so ganz pauschal beantworten kann. Es gibt ältere Patienten, die stabil sind, andere sind eingeschränkt, weil sie älter sind und eine fortgeschrittene Erkrankung haben. Deshalb ist es schwierig, das direkt und einfach zu beantworten. Aber so, wie es quasi im Vorgang schon besprochen wurde, ist meistens die Erkrankung fortgeschritten; dementsprechend kann man stärkere Effekte sehen. Aber ich will aus klinischer Sicht rückspiegeln, dass es nicht für alle älter gewordenen CF-Patienten gilt. Viele sind älter geworden, weil sie vielleicht keine ganz starken Ausprägungen haben oder die Therapie gut mitgemacht haben, das heißt, eine gute Therapieadhärenz als Patienten hatten. Also, es ist schon sehr differenziert zu betrachten. Deshalb waren, glaube ich, alle Kliniker etwas zögerlich, direkt eine Antwort zu geben. Das kann man nicht pauschal beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schwarz. – Jetzt nur als geschäftsleitender Hinweis für all diejenigen, die nicht täglich an den Anhörungen teilnehmen: Wenn Ihr Winken nicht erhört wird, weil wir nicht alle Kacheln vor uns sehen, weil wir im Augenblick doch eine ganze Reihe von Teilnehmern im Chat haben, kann man auch im Chat ein X schicken, dann wird man nicht übersehen. – Jetzt hat sich Herr Professor Tümmler gemeldet und danach Herr Sutharsan. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Tümmler (Christiane-Herzog-Zentrum für Mukoviszidosekranke, Medizinische Hochschule Hannover): Nur zur Klarstellung: Wenn Sie die Daten im langfristigen Maßstab sehen, wie Registerdaten, wo die Modulationstherapie schon sechs oder zehn Jahre läuft, sehen wir, dass gerade die jüngeren Patienten sogar noch mehr profitieren. Wenn Sie nur auf ein halbes bis ein Jahr schauen, ist es so, dass die Grundlage der Erkrankung und die Sprünge, die Sie am Anfang sehen von den stärker betroffenen Patienten größer sind. Aber der Benefit ist bei den jüngeren Altersstufen sogar langfristig nach

den jetzigen Registerdaten höher. Wir können das in einem Maßstab von über fünf Jahren sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tümmler. – Herr Sutharsan, wie gesagt, es geht um die vom IQWiG festgestellten Effektmodifikationen, zu denen die Vorredner schon Stellung genommen haben. Haben Sie dazu noch eine Ergänzung? – Dann habe ich noch Frau Stahl, die sich auch dazu gemeldet hat.

Herr Dr. Sutharsan (Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen): Wir sehen relativ viele Patienten und viele Modulatoren. Wie Herr Schwarz und Herr Tümmler schon gesagt haben: Es ist sehr unterschiedlich, und jeder Patient spricht unterschiedlich an. Wir haben viele Patienten, die jünger sind und sehr gut angesprochen haben. Wir haben viele ältere, die normal angesprochen haben. Das ist auch von den Komorbiditäten abhängig. Deshalb habe ich am Anfang gezögert, dazu überhaupt eine Antwort zu geben. Wir sehen, dass die jüngeren Patienten, die wir jetzt heterozygot oder auch homozygot eingeleitet haben, relativ sehr gut angesprochen haben. Auch die älteren Patienten haben gut angesprochen, aber bei uns haben gerade die jüngeren eigentlich formidabel angesprochen ... (akustisch unverständlich) sogar bis 35 bis 40 Prozent, was unter anderem nicht zu erwarten war. Aber diese Unterschiede haben wir gesehen. Das kann ich dazu beitragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Sutharsan. – Jetzt habe ich noch Frau Dr. Stahl von der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose. Bitte schön, Frau Dr. Stahl.

Frau Dr. Stahl (FGM, GPP): In Ergänzung zu den Ausführungen meiner Kollegen kann man zudem sagen, dass das Ansprechen des CFTR-Kanals selbst bei jüngeren Menschen in der Regel besser ist als bei den älteren. Daher kann man auch sagen, es gibt eine gewisse Altersabhängigkeit des Ansprechens. Es ist immer die Frage, welche Endpunkte in den Studien verwendet werden. Wenn ich bei einem Patienten ein FEV1 messe, der eine normale spirometrische Lungenfunktion hat, gibt es irgendwann einen Zieleffekt, wo ich dann keine Verbesserung um 30 Prozent mehr sehen kann, was aber vielleicht bei Jüngeren mit einer eingeschränkten Spirometrie möglich ist. Um Effekte noch messen zu können, ist immer die Wahl der Methoden das Entscheidende. Aber die Aktivierung des CFTR-Kanals funktioniert in der Regel sogar bei jüngeren Menschen mit Mukoviszidose besser als bei den älteren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Stahl. – Frau Bickel, haben Sie dazu eine Frage, oder haben Sie sich jetzt in die Reihe gestellt?

Frau Bickel: Ich habe mich in die Reihe gestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Dann mache ich jetzt weiter mit Frau Bend von der PatV, dann Herr Lenzen, und danach wäre Frau Bickel dran, weil ich glaube, die Meldung von Herrn Bönisch hat sich erledigt; der müsste sich dann irgendwie bemerkbar machen. – Bitte schön, Frau Bend, PatV.

**Frau Dr. Bend:** Ich habe eine Frage an die Kliniker: Mich würde interessieren, wie die Kliniker die Verbesserung in den patientenrelevanten Endpunkten gerade über eine längere Zeit einschätzen würden. Es gibt da, soweit ich weiß, schon Erfahrungen aus den Härtefallprogrammen, aus den Studien, über diese längere Zeit, weil die Zulassungsstudie nur vier Wochen lang war. Dann würde mich noch interessieren, wie stark die Kanalfunktion durch

diese Dreifachkombination wiederhergestellt werden kann. Kann man das sagen? Gibt es die Möglichkeit eines Vergleichs, vielleicht mit Genträgern, in der Richtung, oder Patienten mit einer unklaren Diagnose im Graubereich? Das wären die zwei Themenbereiche.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Herr Professor Tümmler, bitte.

Herr Prof. Dr. Tümmler (Christiane-Herzog-Zentrum für Mukoviszidosekranke, Medizinische Hochschule Hannover): Ja, meine Damen und Herren, ich möchte mich nur zur Verbesserung der CFTR-Funktion äußern. Wir sehen mittlerweile, dass wir bei einer Minderheit der Patienten eine ähnliche CFTR-Funktion wie bei gesunden Genträgern erzielen können. Wir sehen eine sehr große Bandbreite, die in gewisser Weise gewebsabhängig ist, sodass wir individuelle Signaturen sehen, aber die Patienten sich in der Regel mindestens in dem Graubereich bewegen, in dem wir über die sogenannten von CFTR assoziierten Erkrankungen sprechen, oder aber im Normalbereich sind. Normalbereich dann aber auch klassischerweise in der sogenannten unteren Quartile, also nicht bei 50 Prozent, aber im Normbereich bezüglich der CFTR-Funktion – sowohl im Darm als auch in der Lunge als auch in der Schweißdrüse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Tümmler. – Jetzt hat sich noch Herr Dr. Schwarz, Charité, gemeldet. – Bitte schön, Herr Dr. Schwarz.

Herr Dr. Schwarz (Charité): Das, was Herr Tümmler gerade gesagt hat, kann ich nur bestätigen. Die meisten Daten gibt es zum Schweißtest. Da sieht man, dass der Großteil – fast alle, muss man sagen; die Frage ist, ob man Homozygote oder Heterozygote hat – in diesen Graubereich zwischen 30 und 60 mmol kommt und das, was man vorher vielleicht gar nicht so erwartet hatte, dass Patienten unter diesem Graubereich sind, also unter 30 mmol, sehen wir doch recht häufig. Das spiegelt, glaube ich, ganz gut wider, auch wenn es keine lineare Korrelation ist, wie gut die CFTR-Funktion wieder hergestellt wurde. Bei diesen an großen Zentren sehr selten angewendeten Methoden wie der Nasal-Potenzial-Messung oder der Gleichstrommessung aus den Darmproben sieht man das letztendlich noch genauer. Aber das kann man gut wiedergeben.

Das andere waren longitudinale Daten, nach denen Frau Bend gefragt hat. Da haben wir schon seit Jahren im Rahmen von Studien viel Erfahrung, wo Patienten schon über zwei Jahre mit Kaftrio, mit der Dreifachtherapie und Kalydeco therapiert werden, dann aus dem Härtefallprogramm, das erwähnt wurde, und zusätzlich mit den Patienten, die originär die Zulassungsindikation seit dem 21. August haben. Da sieht man – auch über die lange Sicht, muss man sagen –, dass diese Daten nicht nur einen Kurzzeiteffekt haben, sondern dass sich das eigentlich über die Zeit, in der wir die Patienten alle beobachten, sehr stark stabilisiert. Vor allem bei den schwerkranken Patienten gibt es Patienten, die wieder exazerbieren und bei denen wir denken, na ja, wir haben die jetzt von der Lungentransplantationsliste heruntergenommen, vielleicht muss man die wieder aktiv listen. Bis jetzt haben wir es bei keinem machen müssen. Von daher bestätigt sich weiterhin eigentlich in allen Domänen mehr oder weniger, dass diese Effekte, die von den Patienten auch berichtet werden, stabil bleiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ausführungen, Herr Dr. Schwarz. – Ich habe jetzt noch Herrn Dr. Sutharsan, danach hätte Herr Lenzen das Fragerecht, dann Frau Bickel. – Herr Dr. Sutharsan, bitte schön.

Herr Dr. Sutharsan (Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen): Ich wollte noch mal auf die Frage von Frau Bend mit dem patientenrelevanten Outcome-Parameter eingehen. Wir haben uns bei den Patienten, die im Härtefallprogramm eingeschlossen sind, einmal die CFQ-R-Punkte angeschaut. Diese haben wir über den Zeitverlauf von sechs bis neun Monaten verfolgt. Ich habe die Tabelle vor mir. Es sind insgesamt 24 Patienten. Die hatten eine Baseline von 46 Punkten CFQ-R. Wir haben aktuell bei allen, die zur Verlaufskontrolle gekommen sind, einen Mittelwert des CFQ-R von knapp 84, also eine Verbesserung um circa 40. Das ist deutlich besser als das, was in den Studien gezeigt wurde. Man muss aber sagen: Hier sind es Patienten, die alle einen FEV1-Wert kleiner 40 Prozent, immer noch häufig Infektexazerbationen hatten und eigentlich schon auf der Liste der Lungentransplantation standen. Es waren viele jüngere Patienten, die relativ gut profitiert haben. Draus erklärt sich, glaube ich, diese Verbesserung mit dem Lebensqualitätsfragebogen. Wie Herr Schwarz und Herr Tümmler schon sagten, ist der Schweißtest wirklich statistisch signifikant oder über dem hinaus deutlich abgefallen. Das ist auch ein Beleg dafür, dass es den Patienten wirklich gut geht. – Das kann ich hinzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sutharsan. – Jetzt habe ich Herrn Lenzen, GKV-SV, dann Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung. – Herr Lenzen, bitte.

Herr Dr. Lenzen: Ich habe eine Frage an die klinischen Stellungnehmer. Wie bewerten Sie den Stellenwert bei den homozygoten Patienten der beiden bisherigen Therapieoptionen? Ein Patient, der jetzt auf Lumacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor ...(akustisch unverständlich).

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte beginnen? – Wer winkt, der schickt etwas? – Herr Schwarz hat geschickt.

Herr Dr. Schwarz (Charité): Es war etwas abgehackt, aber ich denke, es ging um die Frage, wenn Patienten vorher eine andere Alternative bei dem homozygoten Mutationsstatus haben, ob die Orkambi oder Symkevi vorhalten und dieses dann der Benefit ist, richtig? – Ja, okay. – Also, da sieht man eine deutliche Besserung. Gerade bei den Patienten, bei denen es möglich war, waren sehr viele wirklich auf einer dieser Vortherapien. Man muss sagen, bei denen, die vorher homozygot sind, noch keine Vortherapie haben, dass da der Sprung meistens stärker ist. Man sieht eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion, aber auch vor allem der Symptomatik. Unter Symkevi/Orkambi hatten die meisten Patienten immer noch Sputum, mussten jeden Tag wirklich viel Sputum produzieren. Das ist etwas, was wir bei fast allen Patienten unter Kaftrio oder Kalydeco sehen, dass sie nach drei, vier Tagen so gut wie gar kein Sputum mehr haben, die Nasennebenhöhlen irgendwie freier sind und sich Geschmacksund Geruchssinn ändern. Das haben wir eigentlich nicht so stark oder gar nicht unter Symkevi oder Orkambi gesehen. Von daher sind da deutliche klinisch relevante Verbesserungen nach der vorher stattgefunden Therapie mit Symkevi/Orkambi und dem Wechsel auf Kaftrio zu sehen. – Ich hoffe, Sie haben jetzt alles verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schwarz. – Ergänzend noch Herr Dr. Sutharsan. Dann würde ich Herrn Lenzen fragen, ob seine Frage beantworten ist. – Herr Sutharsan, bitte.

Herr Dr. Sutharsan (Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen): Ich glaube, der Kollege Dr. Schwarz hat schon alles gesagt. Im Prinzip trifft das alles zu. Wenn man die Möglichkeit mit den drei Kombinationen hat, die einzelnen Ergebnisse aus den Studien und aus der klinischen Erfahrung kennt und wenn man dann vor den Patienten steht, welche Therapie ist für den am besten, muss man klar sagen: Es ist eine chronisch progrediente Erkrankung mit Hauptmanifestation der Lunge. Wenn die Lunge dann die Mortalität bestimmt, möchte ich, dass der Progress der Erkrankung mit der bestmöglichen Therapie aufgehalten wird. Wenn es Ihr oder mein Kind wäre, will ich natürlich für mein Kind das Beste, damit es irgendwann ein normales Leben führen kann, ohne Hospitalisierung, ohne häufige Exazerbation, ohne die ständigen Infusionstherapien im Krankenhaus oder zu Hause. Anhand der Daten, die wir jetzt in der Studie haben und auch klinisch sehen und das nicht nur bei der Lunge, sondern auch den anderen Organe, muss man schauen – und auch, was Sie letztendlich über G-BA und IQWiG bewerten –: Was ist der erhebliche Nutzen für meine Patienten? Da sehe ich momentan, dass die Tripletherapie gerade für die Patienten, natürlich in Abwägung der Nebenwirkungen, die optimale Therapie ist. – Das kann ich dazu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt hat sich noch Frau Dr. Hammermann gemeldet, und dann würde ich wieder zurückspielen an Herrn Lenzen. – Frau Dr. Hammermann, bitte.

Frau Dr. Hammermann (FGM, GPP): Ich wollte noch einmal betonen, dass man gerade bei den jüngeren Patienten, die sozusagen ins Zulassungsalter hineinwachsen, doch eine deutliche Verbesserung spürt, wo man eigentlich sagt, die sind bis dahin – in Anführungszeichen – "klinisch relativ stabil" in ihrem Verlauf gewesen, die aber doch einen deutlichen Zusatznutzen von der Therapieumstellung auf Kaftrio haben – mit Zuwachs der Lungenfunktion, aber auch einer Stabilisierung der Situation einer besseren Lebensqualität. Es ist eindeutig bemerkbar, dass die Umstellung in dieser Patientengruppe, gerade der jüngeren Patienten, wirklich einen sehr guten Effekt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Hammermann. – Jetzt schaue ich zu Herrn Lenzen. Herr Lenzen, ist Ihre Frage damit beantwortet oder Nachfrage?

Herr Dr. Lenzen: Das heißt, die bisherigen Optionen würden Sie im Prinzip gar nicht mehr weitergeben; habe ich das jetzt mal so ganz kurz zusammengefasst. Lumacaftor und Tezacaftor, Ivacaftor für die Homozygoten. Lumacaftor ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwarz nickt.

Herr Dr. Schwarz (Charité): Ja, genau, würde ich so bestätigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hammermann nickt auch. Jawohl. – Frau Hammermann, wollen Sie ergänzen?

Frau Dr. Hammermann (FGM, GPP): Wir haben die Option im Augenblick erst ab zwölf Jahren. Dementsprechend könnten wir dann erst die Umstellung machen, aber es ist dann tatsächlich so, dass das die klinische Empfehlung da ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, okay. Da sehe ich Einvernehmen. – Herr Lenzen, okay? – Okay. Dann Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

**Frau Bickel:** Vielen Dank. – Herr Lenzen hat quasi schon gefragt, ob das der neue Therapiestandard ist; das habe ich jetzt so wahrgenommen. Sehen Sie in der Praxis Nebenwirkungen im Vergleich zur Tezacaftor/Ivacaftor- oder Lumacaftor/Ivacaftor-Therapie oder durch die Tripletherapie? Dann noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Ist auch eine Zulassungserweiterung für Kinder unter zwölf Jahren und für welche Altersgruppen dann geplant?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fangen wir mit den Nebenwirkungen an. Kliniker, kann man dazu etwas sagen? – Herr Privatdozent Dr. Schwarz, bitte schön, und dann Frau Dr. Hammermann.

Herr Dr. Schwarz (Charité): Ja, interessanterweise eher weniger Nebenwirkungen, was bei einem Medikament erstaunlich ist, das noch besser wirkt als die vorherige Generation. Die Wirkungen, die man am Anfang sieht, gerade die ersten Tage und dann die ersten Wochen, sind eher Nebenwirkungen, die durch eine extrem gute Wirkung erzielt werden, eben diese vermehrte Sputumproduktion, die eigentlich nach drei Stunden einsetzt, was die Patienten berichten: Es fängt an zu sprudeln, dann auch zum Teil Veränderungen im abdominellen Bereich, auch die Nasennebenhöhlen. Das sind alles Dinge, die eher mit der extrem guten Wirkung assoziiert sind. Dann gibt es wenige seltene Nebenwirkungen, die immer wieder beschrieben wurden, die aber nicht mehr, aus meiner Sicht sogar eher weniger sind als das, was man vorher unter Orkambi oder Symkevi gesehen hat. Von daher gibt es aus klinischer Sicht keine bessere Balance mit diesem Medikament im Vergleich zum alten. Wir haben mittlerweile an die 200 Patienten gesehen. Von daher ist das auch relativ breit; das wissen wir.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Schwarz. – Jetzt Frau Hammermann, dann Herr Sutharsan und dann Herr Bönisch zur Zulassungserweiterung. – Bitte schön, Frau Dr. Hammermann.

Frau Dr. Hammermann (FGM, GPP): Ich kann das nur bestätigen, was Herr Schwarz gesagt hat. Wir haben am Anfang diese durch die Wirkung bedingten Erscheinungen wie eine Bauchschmerzsymptomatik, wie dieses vermehrte Sekret, durchaus auch Kopfschmerzen, aber das ist wirklich eine Sache der Einstellungsphase und dann im Vergleich zu den anderen Kombinationen im Verlauf bislang eigentlich dauerhaft weniger Nebenwirkungen bei den Patienten, die wir haben. Im Gegensatz zu den anderen Kombinationen, wo durchaus auch mal die Therapie beendet werden musste, weil sie nicht verträglich war, haben wir hier noch nicht gesehen, dass das notwendig gewesen wäre.

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

Herr Dr. Sutharsan (Klinik für Pneumologie, Universitätsmedizin Essen): Ich kann mich den Kollegen nur anschließen. Mir ist vor allem bei meinen Patienten aufgefallen, dass sie nach Einleitung relativ viel gehustet haben, was ein Beweis war, dass das gut mobilisiert hat und dass es nach und nach nachgelassen hat. Genauso wie wir in den Studien gesehen haben, dass gerade Patienten mit Symkevi über den Verlauf der Studie mehr Husten hatten als die Patienten, die die Triplekombination hatten. Wir hatten gerade in den Studien auch im normalen Real-World-Life, dass am Anfang in den ersten Tagen die Nebenwirkungen doch häufig aufgetreten sind, aber relativ rasch nachgelassen haben, wie Kopfschmerzen oder

Husten oder vermehrtes Sputum, und das im Vergleich zu den anderen Patienten, die eine Modulatorentherapie oder auch die anderen hatten. Ich glaube, man muss auf die Nebenwirkungen schauen, das ist ganz klar, aber es ist im Vergleich zu den vorherigen Modulatoren ähnlich sicher, und man kann das gut einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sutharsan. – Jetzt noch Herr Bönisch zum Themenkreis: Ist Zulassungserweiterung für die unter Zwölfjährigen geplant? – Bitte schön.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Wie heute schon von den Klinikern angesprochen wurde, ist es so, dass es eine Erkrankung ist, die von Geburt an besteht und je früher man die CFTR-Funktion auf ein so normales Maß wie möglich bringen kann, umso besser ist es für die Patienten. Deshalb wollen wir auch jüngere Patienten mit dieser Therapie behandeln können, um schon im Kindesalter die CFTR-Funktion wieder dahinzubringen, um den Verlauf der Krankheit positiv zu beeinflussen, dass diese Symptome, die sich später manifestierten, gar nicht erst auftreten. Wir führen dazu auch Studien durch. Die Studie mit den sechs- bis elfjährigen Patienten ist bereits abgeschlossen; da wird es eine Zulassungserweiterung geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Ich habe jetzt das Datum nicht verstanden. Wann soll die Studie abgeschlossen sein?

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Die Zulassungsstudie ist bereits abgeschlossen. Die Zulassungserweiterung ist natürlich noch nicht so weit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach so. Okay, alles klar. Darum ging es nur. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Genau das wollte ich wissen, danke schön. Das hat sich jetzt erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Danke. – Dann sehe ich keine weiteren Wortmeldungen mehr und würde den pharmazeutischen Unternehmer bitten, wenn er es möchte, aus seiner Sicht jetzt den Verlauf der letzten 70 Minuten noch einmal nachzuspielen, ohne das alles auswendig vortragen zu müssen. Wer macht die Zusammenfassung? Machen Sie das wieder, Frau Schmeding? – Okay, Frau Schmeding, Sie haben das Wort.

Frau Schmeding (Vertex): Ich versuche mich in einer Zusammenfassung. — Velen Dank, Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Ich denke, wir haben heute viel diskutiert, viel gelernt. Zusammenfassend noch einmal zur zystischen Fibrose, einer seltenen lebensbedrohlichen Multiorganerkrankung, die viele verschiedene Organe betrifft: Wir haben gehört, zumeist ist die Lungenerkrankung betroffen. Acht von zehn Betroffenen sterben daran weiterhin recht früh. Doch jetzt ist es durch den Einsatz der kausal wirkenden CFTR-Modulatoren möglich, diese Krankheitsursache zu adressieren und die Krankheitsprogression zu bremsen. Diese Dreifachkombination mit dem neuen Wirkstoff baut auf dem bestehenden Wirkprinzip und der Wirkstoffkombination auf. Wir haben gesehen, dass wir hier deutlich bessere Ergebnisse erzielen können; und das sowohl für die homozygoten Patienten gegenüber einem aktiven Komparator als auch für die heterozygoten Patienten, wo wir hier erstmals überhaupt eine kausal zugelassene Therapie haben. Wir haben es für beide Anwendungsgebiete gesehen, jeweils in randomisierten kontrollierten Studien über 24 Wochen. Wir haben gesehen, dass sich die Lungenfunktion in bisher nicht gesehener Weise erhöht hat, Exazerbationen und

Hospitalisierung deutlich reduziert und auch die Lebensqualität der Patienten in erheblichem Maß gesteigert werden konnte. Hier haben wir sehr lange diskutiert. Wir haben das beim Dossier entsprechend eingereicht und den erheblichen Zusatznutzen hergeleitet, quantifiziert über Hedge's g und haben im Rahmen der Stellungnahme die Responderanalysen aufgrund des Methodenpapiers nachgereicht, das während des Prozesses vom IQWiG veröffentlicht wurde. Das heißt, wir haben hier für die Lebensqualität eine validierte minimale important difference und dort erheblichen Zusatznutzen gezeigt als auch mit dem vierfach erhöhten Responderkriterium. Insofern: Erhebliches Ausmaß der Steigerung der Lebensqualität. Ebenfalls haben wir gehört, dass ein normales Leben für die Patienten mit CF durch die Gabe der Dreifachkombination insofern möglich erscheint. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die uns in der letzten guten Stunde Rede und Antwort gestanden haben, insbesondere an die klinischen Experten. Wir werden das, was diskutiert worden ist, in unsere Bewertung einbeziehen und zu berücksichtigen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Einen schönen Resttag für diejenigen, die nicht mehr an der weiteren Anhörung teilnehmen. Herzlichen Dank für das, was Sie gerade an Antworten gegeben haben. Die Anhörung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 16:12 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: 2019-B-257

Ivacaftor in Kombination mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor

Stand: Februar 2020

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

## Elexacaftor / Tezacaftor / Ivacaftor in Kombination mit 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 neuer Arzneimitteln nach § 35a SGB V  - D-481 Ivacaftor (Beschluss am 20.02.2020) - D-480 Ivacaftor (Beschluss am 20.02.2020) - D-479 Ivacaftor (Beschluss am 20.02.2020) - D-478 Ivacaftor (Beschluss am 20.02.2020) - D-477 Ivacaftor (Beschluss am 20.02.2020) - D-476 Ivacaftor (Beschluss am 20.02.2020) - D-431 Ivacaftor (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 02.06.2015) - 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.	<ul> <li>D-339 Lumacaftor/Ivacaftor (nAGW; Beschluss vom 02.08.2018)</li> <li>D-204 Lumacaftor/Ivacaftor (Beschluss vom 02.06.2016)</li> <li>D-200 Ivacaftor (nAWG; Beschluss vom 02.06.2016)</li> <li>D-133 Ivacaftor (nAWG; Beschluss vom 19.02.2015)</li> </ul>

II.	7ugelassene	Arzneimittel im	Anwendungsgebiet
	<b>Luutiasseile</b>	Alznenniteim	I AliweliuuliuSuebiel

Wirkstoff
ATC-Code
Handelsname

#### Anwendungsgebiet

(Text aus Fachinformation)

#### Zu bewertendes Arzneimittel:

Elexacaftor/
Tezacaftor/
Ivacaftor
(ATC-Code noch nicht vergeben)

Geplantes Anwendungsgebiet laut Zulassungsantrag:

Als Festkombination in Verbindung mit einer 150 mg Filmtablette Ivacaftor indiziert zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, welche mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.

#### **CFTR-Modulatoren**

Ivacaftor
R07AX02
Kalydeco®

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, S549Noder S549R.

Kalydeco-Tabletten werden außerdem angewendet zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt.

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 oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen:

P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T. (FI Stand: 04/2019)

#### 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)

#### Ivacaftor/ Tezacaftor 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 $\rightarrow$ G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G $\rightarrow$ A, 3272-26A $\rightarrow$ G und 3849+10kbC $\rightarrow$ T. (FI Stand: 02/2019)

	II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet
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 [] 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 warden. 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)

#### II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet **Sekretolytische Therapie** Dornase alfa 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) R05CB13 Pulmozyme® Mannitol wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Erwachsenen ab 18 Jahren zusätzlich zum besten Mannitol R05CB16 Therapiestandard. (FI Stand: 04/2019) Bronchitol® Zur begleitenden Behandlung bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und Carbocistein R05CB03 Schleimtransport einhergehen. Transbronchin® Aus FI 4.2. Dosierung nur für Erwachsene und Jugendliche ab dem 13. Lebensjahr. (FI Stand: 08/2006) Kapseln

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: 2019-B-257 (Ivacaftor in Kombination mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 5. November 2019



### Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews	11
3.3 Systematische Reviews	40
3.4 Leitlinien	46
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	58
Referenzen	60



#### 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 Reviews (inkl. Cochrane Reviews) zu Physiotherapie und Ernährungstherapie wurden nicht eingeschlossen.

#### 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation zystische Fibrose durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 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 529 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 21 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.



#### 3 Ergebnisse

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

#### G-BA, 2019 [1].

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 [9].

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 [5].

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 [7].

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

#### Anwendungsgebiet

Orkambi ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei



Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

#### Vergleichstherapie

Best supportive care (BSC)

#### Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

#### G-BA, 2016 [6].

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

#### Anwendungsgebiet

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

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

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

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

#### Ausmaß des Zusatznutzens

- 1) Kinder ab 2 bis einschließlich 5 Jahren mit einer Gating-Mutation (Klasse III)2 im CFTR-Gen Ausmaß des Zusatznutzens: Nicht quantifizierbar
- 2) Patienten ab 18 Jahren, mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen

Ausmaß des Zusatznutzens: Gering

#### G-BA, 2015 [10].

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

#### **Anwendungsgebiet**

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



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

#### Ausmaß des Zusatznutzens

Geringer Zusatznutzen

#### G-BA, 2013 [8].

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

#### Anwendungsgebiet

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

#### Ausmaß des Zusatznutzens

a) Patientengruppe Kinder (6 bis 11 Jahre):

Gering

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

Beträchtlich

#### G-BA, 2018 [2].

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 [3].

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

Indikat	ion		Heilmittelverord	nung im Regelfall
Diagnosengruppe	Funktionelle/strukturelle Schädigung	Ziel der Ernährungstherapie	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 Gewichts- verlustes     Stabilisierung des Ernäh- rungszustandes	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 [4].

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 [21].

Dornase alfa for cystic fibrosis

#### Fragestellung

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

#### Methodik

#### Population:

· Children and adults, of any age, with CF

#### Intervention:

Dornase alfa

#### Komparator:

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

#### **Endpunkte:**

- primäre EP:
  - Changes in lung function from baseline
    - forced expiratory volume at one second (FEV1)
    - forced vital capacity (FVC)
    - lung clearance index (LCI)
    - forced expiratory volume at 0.5 seconds (FEV0.5)
  - Change from baseline in quality of life (QoL)
  - o Mean number of exacerbations
- Sekundäre EP:
  - 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
  - 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				
	The relative mean percentage change in FEV <sub>1</sub> (% predicted) was 2.10			320 (1 study) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕⊖ moderate²	
	The relative mean percentage change in FEV <sub>1</sub> (% predicted) was 0.00	centage change in FEV <sub>1</sub>		647 (1 study) <sup>1</sup>	⊕⊕⊕⊕ high³	Result presented from once-daily dornase alfa group. Significant benefit for dornase alfa also present in twice-daily dornase alfa group
Change in quality of life - CFQ-R respiratory at 1 month	See comment	See comment	MD 0.84 (-10.74 to 12. 42)	19 (1 cross-over study) <sup>5</sup>	⊕⊕○○ low <sup>6,7</sup>	Positive MD indicates an advantage for dor- nase alfa daily. Participants received both interventions in cross-over design
Change in quality of life - CFQ-R respiratory (parent) at 1 month	See comment	See comment	MD 9.78 (-2.58 to 22.14)	19 (1 cross-over study) <sup>5</sup>	⊕⊕○○ low <sup>6,7</sup>	Positive MD indicates an advantage for dor- nase alfa daily. Participants received both interventions in cross-over design
Number of people ex- periencing exacerba- tions at up to 2 years	252 per 1000	196 per 1000 (156 to 242)	RR 0.78 (0.62 to 0.96)	1157 (3 studies) <sup>8</sup>	⊕⊕⊕⊖ moderate <sup>9</sup>	RR <1 indicates an advantage for dornase alfa.

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

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

Patient or population: C Settings: Outpatients Intervention: Dornase al Comparison: Hypertonic	fa (once daily)	osis				
Outcomes	Illustrative comparative risks* (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 (L) at 3 months	See comment	See comment	MD 8.00 (2.00 to 14.00)	up to 43 <sup>1,2</sup> (1 cross-over study) (see comment)	⊕⊕○○ low <sup>3,4</sup>	Positive MD indicates a advantage for dornas alfa.  Participants receive both interventions i cross-over design
Number of pulmonary exacerbations at 3 months	15 exacerbations	17 exacerbations	NA (see comment)	up to 43 <sup>1,2</sup> (1 cross-over study)	⊕⊕⊖⊖ low <sup>3,4</sup>	No difference was found in the number of pul- monary exacerbations (no statistical compari- son made)
*Assumed and correspo CI: confidence interval; I		ed lung function and qua	ality of life. Relative effect	and 95% CI presented is	adjusted for the cross-ove	r design of the study.
Moderate quality: Further	earch is very unlikely to er research is likely to he earch is very likely to he	nave an important impac ave an important impac	e in the estimate of effect. ct on our confidence in the	estimate of effect and	may change the estimate. likely to change the estima	ate.

In the cross-over trial, 43 participants completed the dornase alfa arm and 40 completed the hypertonic saline arm (Suri 2001).

- 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%Cl 2.00% to 14.00%) (Suri 2001).
- Mortality: There were no deaths reported in any of the trials.

<sup>2.</sup> Two additional cross-over trials compared dornase alfa and hypertonic saline, no significant differences were found between the treatments for % change in FEV<sub>1</sub> and other primary outcomes of the review were not recorded in these trials

<sup>3.</sup> Downgraded once for lack of applicability: Suri included children only so results are not applicable to adults (Suri 2001).

<sup>4.</sup> Downgraded once for high risk of bias due to lack of blinding.



#### 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 231 (1 cross-over study)	⊕⊕○○ low <sup>2,3</sup>	Positive MD indicates an advantage for dor- nase alfa. Participants received both interventions in cross-over design
Change in quality of life - CFQ-R at 3 months	See comment	See comment	MD 10.61 (0.27 to 20.95)	up to 23 <sup>1</sup> (1 cross-over study)	⊕⊕○○ low <sup>2,3</sup>	Positive MD indicates an advantage for dor- nase alfa. Participants received both interventions in cross-over design
Number of people ex- periencing exacerba- tions - at 3 months	130 per 1000	143 per 1000 (33 to 631)	RR 1.10 (0.25 to 4.84)	up to 23 <sup>1</sup> (1 cross-over study)	⊕⊕○○ low <sup>2,3</sup>	RR <1 indicates an ad- vantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design

<sup>\*</sup>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.

- 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).

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

<sup>2.</sup> Downgraded once for lack of applicability: Minasian included children only so results are not applicable to adults (Minasian

<sup>3.</sup> Downgraded once for high risk of bias due to lack of blinding.



#### 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 <sup>1</sup> (1 cross-over study)	⊕⊕⇔ low <sup>2,3</sup>	Positive MD indicates an advantage for dor- nase alfa. Participants received both interventions in cross-over design
Change in quality of life - CFQ-R at 3 months	See comment	See comment	MD 10.61 (0.27 to 20.95)	up to 23 <sup>1</sup> (1 cross-over study)	⊕⊕⊖⊖ low <sup>2,3</sup>	Positive MD indicates an advantage for dor- nase alfa. Participants received both interventions in cross-over design
Number of people ex- periencing exacerba- tions at 3 months	261 per 1000	143 per 1000 (41 to 501)	RR 0.55 (0.16 to 1.92)	up to 23 <sup>1</sup> (1 cross-over study)	low <sup>2,3</sup>	RR <1 indicates an ad- vantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design

<sup>\*</sup>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.

- 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.

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

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

<sup>3.</sup> Downgraded once for high risk of bias due to lack of blinding.



#### Nevitt SJ et al., 2018 [14].

Inhaled mannitol for cystic fibrosis

#### **Fragestellung**

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

#### Methodik

#### Population:

Adults and children with CF

#### **Intervention:**

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

#### Komparator:

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

#### **Endpunkte:**

- primäre EP:
  - Health-related quality of life
  - o Lung function
  - 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 theCochrane 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**

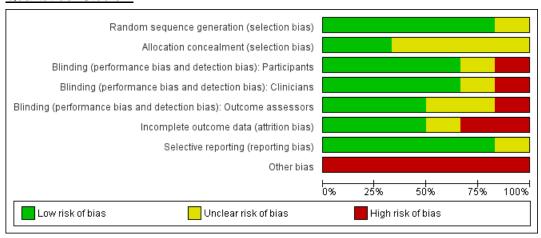
#### Anzahl eingeschlossener Studien:

• 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 manni tol						
(change from baseline) Scale: age-appropriate	There were no consistent statistically significant differences between treatment groups in changes from baseline for any domains of the CFC-R at any of the time points for which data were available	n ∌	324 - 507 participants (variable by domains) 2 studies	⊕⊕○○ low <sup>1,2</sup>			
(change from baseline) Follow-up: up to 6	The mean change from baseline in FEV <sub>1</sub> mL baseline in FEV <sub>1</sub> mL baseline in FEV <sub>1</sub> mL iranged across the 50 the 400 mg mannitol mg mannitol groups groups was on averag from 26.0 to 32.5 2 to 127.9 higher)	1 	600 participants 2 studies	⊕⊕⊕⊝ moderate¹	Data provided by mannitol manufacturer Pharmaxis were anal- ysed via a MMRM anal- ysis		



ing to treatment severe and total months

Adverse events relat- The most commonly The most commonly See comment adverse events re-adverse events re-Scale: mild, moderate, ported were cough and ported were cough and haemoptysis (in 5% and haemoptysis (in 10% Follow-up: up to 6 2% of participants re- and 5% of participants spectively) respectively)

600 participants 2 studies

0000 moderate 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				
	No significant differences were found between treatment groups for any domains of the CFQ-R		NA	up to 23 <sup>1</sup> 1 cross-over study	⊕○○○ very low <sup>1,2,3</sup>	
(percentage change from baseline)	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 84 (273) mL		(95% CI: -4.80% to 10.	up to 23 <sup>1</sup> 1 cross-over study	⊕○○○ very low <sup>1,2</sup>	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*
Adverse events relat- ing to treatment Scale: mild, moderate, severe and total Follow-up: up to 3 months		Cough and CF exacer- bation were the most commonly reported ad- verse events (22% and 17% of participants re- spectively)		up to 23 <sup>1</sup> I cross-over study	⊕○○○ very low <sup>1,2</sup>	Frequencies of adverse events according to severity only were re- ported, a statistical comparison was not made

<sup>\*</sup>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; FEF25-75: 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.

#### Pulmonary exacerbations: no significant difference

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.

<sup>2.</sup> 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.

<sup>3.</sup> 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.



## 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 Quality of the evidence Comments No of participants (GRADE) (95% CI) (studies) Assumed risk Corresponding risk Dornase alfa Inhaled mannitol plus dornase alfa HRQoL - all domains No significant differences were found between NA up to 231 very low1,2,3 (change from baseline) treatment groups for any domains of the CFQ-R 1 cross-over study Scale: age-appropriate versions of the CFQ-R questionnaire Follow-up: up to 3 months Lung function: FEV, mL. The mean (SD) absolute. The mean (SD) absolute. MD -4.30% up to 231 Only the relative effect very low1,2 (percentage change from baseline in change from baseline in (95% Cl: -14.10% to 5. 1 cross-over study of percentage change from baseline) the dornase alfa group the mannitol group was 50%). from baseline could be Follow-up: up to 3 was 84 (273) mL analysed\* -31 (306) mL months Adverse events relat- CF exacerbation was Cough and CF exacer- See comment. up to 231 **#**000 Frequencies of adverse very low1,2 the most commonly re- bation were the most ing to treatment events according to 1 cross-over study Scale: mild, moderate, ported adverse event commonly reported adseverity only were re-

CF: cystic fibrosis; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version, CI: confidence interval; FEF<sub>25-75</sub>: mid-expiratory flow; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume at one second; FVC: forced vital capacity; HRQoL: health-related quality of life; MD: mean difference; NA: not applicable; SD: standard deviation.

GRADE Working Group grades of evidence

severe and total

months

Follow-up: up to 3

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

(5% of participants)

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.

verse events (9% and

30% of participants re-

spectively)

#### • 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

ported, a statistical

comparison was not

made

<sup>\*</sup>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

<sup>1</sup> 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.

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.

<sup>3.</sup> 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.



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

## Southern KW et al., 2018 [18].

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

## **Fragestellung**

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

## Methodik

#### Population:

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

#### Intervention:

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

#### Komparator:

placebo or another intervention

#### Endpunkte:

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

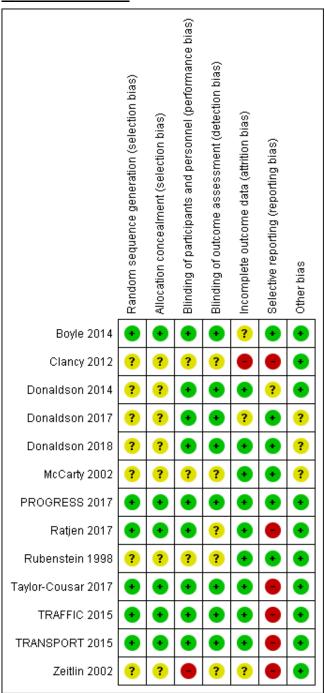
- 13 studies in total
- 10 studies included in meta-analysis
- Two studies compared 4PBA (4-Phenylbutyrate) to placebo Ergebnisse zu diesem Vergleich wurden nicht extrahiert
- One study compared escalating doses of CPX to placebo – Ergebnisse zu diesem Vergleich wurden nicht extrahiert
- One study compared 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 tezacaftorivacaftor against ivacaftor alone in people with one F508del mutation and one G551D mutation (Donaldson 2018).



## Qualität der Studien:



# Studienergebnisse:

## Lumacaftor vs placebo

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



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

#### Extra courses of antibiotics

 no statistically significant difference in the frequency of participants who developed pulmonary exacerbations between those in the lumacaftor groups and the placebo group, OR 1.50 (99% CI 0.16 to 14.31) and OR 2.72 (99%CI 0.05 to 156.17)

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

TOZAGAROT PIAG TYAGAROT GOTTPATOG WILLT PIAGGOG OF TYAGAROT GIOTIG								
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	e 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 iva- caftor						
Survival Follow-up: up to 24 weeks	No deaths reported.	No deaths reported.	NA	522 (2 studies)	$\begin{array}{c} \oplus \oplus \oplus \bigcirc \\ \text{moderate}^{1,2} \end{array}$			
Quality of life: total score Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	A higher score indi- cates 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 teza-caftor-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)		522 (2 studies)	⊕⊕⊕⊖ moderate <sup>1,2</sup>	A higher score indi- cates a better outcome Difference in abso- lute change from base- line calculated by least-squares regres- sion, hence assumed risk not presented The mean absolute change from baseline in CFQ-Rrespiratory do- main score in the teza- caftor plus ivacaftor		
						group was also statistically significantl higher than the placeb group at 4 weeks: MI 5.10 (95% CI 2.99 to 7 21)  The second study (= 18) showed that the treatment effect of tezacaftor-ivacaftor versus placebo was 68 1 points of CFQ-R respiratory domain (P = 0 2451) up to day 28		



FEV, % predicted: relative change from baseline Follow-up: up to 24 weeks	See comment.  The mean relative change from baseline in FEV1 % 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)	522 (2 studies)	⊕⊕⊕○ moderate <sup>1,2</sup>	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 FEV1 % predicted MD 3.72 (95% CI -7.77 to 15.21).
commonly occurring events (occurring in at least 10% of partici- pants)	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	527 (2 studies)	⊕⊕⊕⊝ moderate <sup>1,2</sup>	
exacerbation	The hazard ratio for pulmonary exacerbation in the tezacaftor plus-ivacaftor group, as compared with the placebo group was 0.64 (95% Cl 0.46 to 0.89)	504 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ moderate <sup>1,2</sup>	A hazard ratio below 1 favours the tezacaftor-ivacaftor group

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.

- 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 [19].

Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis

## **Fragestellung**

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

#### Methodik

#### Population:

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

#### Intervention:

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

#### Komparator:

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

## **Endpunkte:**

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

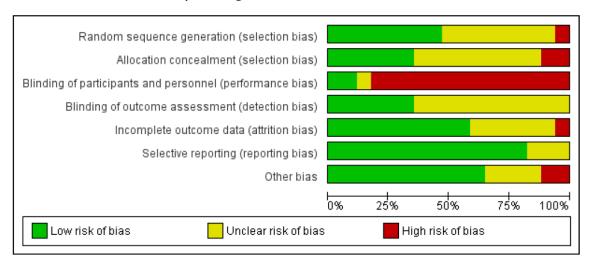
• 17 trials (966 participants)

## 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 comparat	ve risks* (95% CI)	Relative effect (95% CI)	No of participants (trials)	Quality of the evidence Comments (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Isotonic saline	Hypertonic saline 3%to 7%			
Mortality	Outcome not reported		NA	NA	NA



	The mean change in The mean change in FEV1 (% predicted) FEV1 (% predicted) was ranged from -1.42 to 2. 3.44 higher (0.67 higher 8 in the isotonic saline to 6.21 higher) in the groups	225 (3 trials) <sup>1</sup>	⊕○○○ very low <sup>2,4,5,6</sup>	
,	The mean change in The mean change in FEV, (% predicted) was FEV, (% predicted) was 2.44 in the isotonic 2.31 higher (2.72 lower to 7.34 higher) in the hypertonic saline group	134 (1 trial)	⊕⊕⊖⊝ low <sup>2,3</sup>	The included trial also measured change in FEV <sub>1</sub> (%predicted) at: 12 weeks, MD 4.10 (95% Cl -0.08 to 8.28); 24 weeks, MD 5.37 (95% Cl 1.03 to 9.71); and 36 weeks, MD 3.63 (95% Cl -1.56 to 8.82)
tions	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	415 (2 trials)	⊕⊕○○ low <sup>2,8</sup>	
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	589 (6 trials) <sup>9</sup>	⊕○○○ very low <sup>2,4,5</sup>	

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

CI: confidence interval; 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
  - One study demonstrated a significant improvement in exercise tolerance (MD 0.88 (95% CI 0.19 to 1.57) and week 2, MD 1.01 (95% CI 0.18 to 1.84))
- Measures of QoL and symptom scores
  - CFQ-R domain for parents or participants was assessed in three trials and this demonstrated no statistically significant improvement in the hypertonic saline group, MD 1.62 (95% CI -1.69 to 4.92)



- Two trials assessed symptom improvement after short-term treatment using simple VAS and found an improvement in feelings of better chest clearance, exercise tolerance and quality of sleep.
- In the long-term trials (48 weeks), Elkins showed treatment may improve some aspects of QoL in adults but not in children, while Rosenfeld showed no improvement in parentreported 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)<sup>1</sup>

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect No of participants (95% CI) (trials)		Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	rhDNase	Hypertonic saline				
	The mean change from predicted) was 8% high higher) in the hyperton pared to the daily rhDNa	ner (2% higher to 14% nic saline group com-		47 (1 trial)	⊕○○○ very low <sup>2.6,7</sup>	Trial had a cross-over design. An additional cross-over trial of 18 participants found no difference between treatments in FEV <sub>1</sub> after 10 weeks (no data presented).
Pulmonary exacerba- tions Follow-up: NA	15 episodes occurring hypertonic saline and 1 there was no statistic treatments (see comme	18 with daily rhDNase, al difference between		47 (1 trial)	⊕○○ very low <sup>2,6,7</sup>	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 reparts using hypertonic rhDNase. There were adverse events between comment)	saline and 17 on daily similar rates of other		47 (1 trial)	⊕○○○ very low <sup>2,6,7</sup>	Trial had a cross-over design, so data not en- tered into analysis

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

CI: confidence interval; FEV 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.

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.

<sup>2.</sup> 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.

<sup>3.</sup> 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.

<sup>4.</sup> 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	e 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 exacerba-	Outcome not reported.		NA	NA	NA	
Adverse events Follow up: up to 95 min- utes	See comment.		NA	12 (1 trial)	⊕○○○ very low <sup>1,2,4</sup>	Trial had cross-over design.  Mannitol was considered to be a more 'irritating' treatment than other treatments (4-armed trial); no specific data given

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

CI: confidence interval; FEV; 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.

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.

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.

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.

<sup>3.</sup> 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

<sup>4.</sup> Downgraded once due to imprecision: no numerical data provided and small sample size.



## Smith S et al., 2018 [16].

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

## **Fragestellung**

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

#### Methodik

#### Population:

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

## Intervention:

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

## Komparator:

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

## Endpunkte:

- primäre Endpunkte:
  - Physiological measures of lung function
  - Exacerbation of respiratory infection
- sekundäre Endpunkte:
  - o Nutrition
  - Quality of life (QoL)
  - Adverse effects
  - 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**

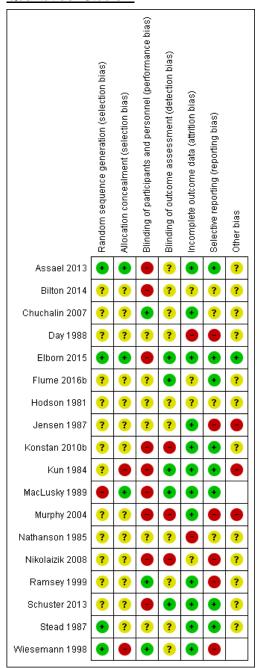
# Anzahl eingeschlossener Studien:

• 18 trials

## Charakteristika der Population:

• Participants were both children and adults

## Qualität der Studien:





# 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 P aeruginosa infection

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			Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	Colistimethate dry powder for inhala- tion (Colobreathe®)				
FEV <sub>1</sub> (% predicted): mean change from baseline Follow-up: 24 weeks	(ITT population LOCF) f predicted, MD -0.98% (9	t difference between the		374 (1)	⊕⊕⊖⊝ low <sup>1,2</sup>	The data were not nor- mally distributed and were analysed us- ing log-transformation analysis. We have re- ported the results di- rectly from the paper
Pulmonary exacerba- tions: number of pul- monary 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)	⊕⊕⊕⊖ moderate¹	
mean change in CFQ-	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 <sup>1,3</sup>	The trial was not pow- ered to detect differ- ences in overall quality of life Results reported di- rectly 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 <sup>1,4</sup>	
	changed in the TIS group in the Colobreathe® gro	akpoint of $\geq$ 8 mg/L)	NA	374 (1)	⊕⊕⊖⊝ low <sup>1,3</sup>	
Adverse events: num- ber 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 <sup>1.4</sup>	Treatment-related adverse events were significantly lower in the TIS group than the Colobreathe® group P < 0.

<sup>\*</sup>The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% 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; FEV1: forced expiratory volume at 1 second; FVC: forced vital capacity; ITT: intention-to-treat; LOCF: last observation carried forward; MIC: minimum inhibitory concentration; P aeruginosa: Pseudo nonas 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.

<sup>1.</sup> 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.

<sup>2.</sup> Downgraded once due to LOCF analysis increasing risk of bias

<sup>3.</sup> Downgraded once for imprecision; the trial was underpowered to detect differences in overall quality of life.

<sup>4.</sup> Downgraded once for imprecision due to low event rates.



## Tobramycin vs Aztreonam

TIS compared with AZLI for long-term therapy in CF

 $\textbf{Patient population:} \ \textbf{children} \ \textbf{and} \ \textbf{adults} \ \textbf{with} \ \textbf{CF} \ \textbf{and} \ P \ \textit{aeruginosa}$ 

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				
FEV; (% predicted): mean relative change from baseline averaged across 3 cycles Follow-up: 24 weeks	The MD between groups to -0.17), favouring AZLI		NA	268 (1)	⊕⊕⊕⊜ moderate¹	
Pulmonary exacerba- tions: need for addi- tional antibiotics. Follow-up: 24 weeks	576 per 1000	<b>380 per 1000</b> (294 to 495 per 1000)	RR 0.66 (0.51 to 0.86)	268 (1)	⊕⊕⊕⊜ moderate¹	
Quality of life: mean change from baseline in CFQ-R res- piratory symptom scale averaged across 3 cy- cles Follow-up: 24 weeks	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).		268 (1)	⊕⊕⊕⊖ moderate¹	
Survival Follow-up: 24 weeks	See comments.			268 (1)	⊕⊕⊖⊖ low <sup>1,2</sup>	2 participants died dur- ing the trial, but neither were related to treat- ment 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				268 (1)	⊕⊕⊕⊖ moderate¹	
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)	⊕⊕⊕⊖ moderate¹	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

<sup>\*</sup>The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% 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.

<sup>1.</sup> 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.

<sup>2.</sup> 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 Paeruginosa

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			Relative effect (95% CI)			Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	LIS				
FEV <sub>1</sub> (% predicted): relative mean change from baseline Follow-up: six months	in %predicted FEV <sub>1</sub> was	The mean change in $\%$ predicted FEV $_1$ in the LIS group was 0.30 higher (3.02 lower to 3.62 higher)		282 (1)	⊕⊕⊕⊕ high	
Pulmonary exacerba- tions: number of hospitalisa- tions due to respiratory exacerbations Follow-up: six months		173 per 1000 (112 to 274 per 1000)	RR 0.62 (0.40 to 0.98)	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ high	
	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			282 (1)	⊕⊕○○ low <sup>1,2</sup>	No data could be entered into analysis.
Survival Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
mean change in Paerug-	The mean (SD) sputum density in the TIS group was -0.25 (1.76) $\log_{10}$ CFU/g.		NA	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ high	
Adverse events: number of treatment- related adverse events	reported epistaxis, RR 0, general malaise, RR 0, and increased blood glu 08 to 0.94) Significantly more parti	icipants in the LIS group 1.2 (95% CI 0.04 to 1.00) 1.1 (95% CI 0.01 to 0.83) 1.2 (95% CI 0.01 to 0.83) 1.3 (95% CI 0.28 (95% CI 0.28) 1.4 (95% CI 2.88 to 1.28) 1.4 (95% CI 2.88 to 1.28)		282 (1)	⊕⊕⊕⊕ high	

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

CFU: colony forming units; CI: confidence interval; FEV: 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.

#### 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.

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.

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



## Somaraju UR et al., 2016 [17].

Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis.

## **Fragestellung**

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

## Methodik

#### **Population:**

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

### **Intervention:**

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

## Komparator:

• placebo or other PERT preparations

## **Endpunkte:**

- primäre Endpunkte:
  - Changes in nutritional status
- sekundäre Endpunkte:
  - o Bowel symptoms,
  - o Days in hospital,
  - o QoL,
  - o Number of times vitamin deficiency diagnosed,
  - 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.
- <u>Hinweis</u> → 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).</li>
- 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).</li>

#### 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 [11].

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.

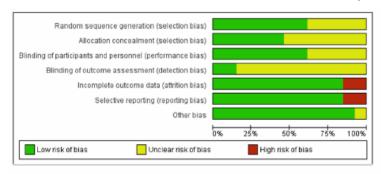


Figure 2. Risk of Bias Summary for Included Studies. Selective outcome reporting was noted for Kerem *et al.* <sup>18</sup> as the study authors did not report in their full text publication all outcomes listed in their study protocol including antibiotic use and hospitalization due to CF-related symptoms, disruption to school or work due to CF-related symptoms, and pharmacokinetics. Similarly, Ramsey *et al.* <sup>20</sup> 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.* <sup>19</sup> 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.* <sup>17</sup> 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.
  - 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).
- 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.
- 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.
- 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).
- 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).
- 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.</p>
- 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 (>8x 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 (>3X 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 [20].

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

#### <u>Intervention/Komparator:</u>

• 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 (MD2.59, 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 [15].

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

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

## Fragestellung

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

#### Methodik

## Grundlage der Leitlinie

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

## Recherche/Suchzeitraum:

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

## LoE/GoR

GRADE-System

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

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

## Sonstige methodische Hinweise

• Keine Gültigkeit bzw. Updateprozess beschrieben



## **Empfehlung**

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

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

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

Definition of abbreviations: N/A = not applicable;  $PPFEV_1 = percent$  predicted forced expiratory volume in 1 second.

## National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017 [13].

Cystic Fibrosis: diagnosis and management.

## **Fragestellung**

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

## Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

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



#### Recherche/Suchzeitraum:

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

## LoE

#### GRADE

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

#### GoR

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

## **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:
  - who cannot use rhDNase because of ineligibility, intolerance or inadequate response to rhDNase and
  - whose lung function is rapidly declining (forced expiratory volume in 1 second [FEV1] decline greater than 2% annually) and
  - 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 followup 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 highenergy 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:
  - 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 [12].

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.
В	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.
Statemen	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 <sub>1</sub> , reduce exacerbations and hospitalizations, or improve quality of life.	Grade: I; Certainty: Low	Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health (2013), Grade B, Certainty: Moderate, Benefit: Moderate
Therapeutics: Leukotriene Modifiers	25. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundation concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against the routine chronic use of leukotriene modifiers to improve lung function or quality of life or reduce exacerbations.	Grade: I; Certainty: Low	Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health (2013), Grade: I, Certainty: Low



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

#### **Bronchodilators**

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

## Hypertonic Saline

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

# Dornase Alfa

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



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

## Systemic and Inhaled Corticosteroids

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

#### <u>Ibuprofen</u>

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

## <u>Azithromycin</u>

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

#### Referenzen aus Leitlinien

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



- 79. Shah PL, Conway S, Scott SF, et al A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4-year period. Respiration. 2001;68(2):160–164 80. Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, et al; Investigators of the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2003;36(5):427–432
- 81. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, et al; Scientifi c 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 fi brosis. 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 fi brosis. 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 fi brosis 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 fi brosis—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 fi brosis. Pediatr Pulmonol. 2007;42(10):928–937
- 88. Ratjen F, Saiman L, Mayer-Hamblett N, et al. Effect of azithromycin on systemic markers of infl ammation 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 fi brosis 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 fi brosis. 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[tw] 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 atticles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR probled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR cales[tw] OR database[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[mh] OR probled (citab) OR probled (citab) OR probled (citab) OR publication*[tiab] OR probled (citab) OR probled (citab) OR probled (citab) OR presearch*[tiab]) OR (cochrane[tiab] OR pubmed[tiab])) OR (systemat
6	(#5) AND ("2014/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])



7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
	(#7) NOT retracted publication[ptyp]

# 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

- 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: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3926/2019-08-15">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3926/2019-08-15</a> AM-RL-XII\_Lumacaftor-Ivacaftor D-432 BAnz.pdf.
- 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: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1484/HeilM-RL">https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1484/HeilM-RL</a> 2017-09-21 iK-2018-01-01.pdf.
- 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: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3064/HeilM-RL\_2017-09-21\_iK-2018-01-01\_Heilmittelkatalog.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3064/HeilM-RL\_2017-09-21\_iK-2018-01-01\_Heilmittelkatalog.pdf</a>.
- 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: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1917/ASV-RL\_2019-03-22\_iK\_2019-08-24.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1917/ASV-RL\_2019-03-22\_iK\_2019-08-24.pdf</a>.
- 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: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-344/2018-08-02">https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-344/2018-08-02</a> Geltende-Fassung Lumacaftor-Ivacaftor D-339.pdf.
- 6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. Juni 2016 Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 2 bis einschließlich 5 Jahre, ab 18 Jahren mit der R117H-Mutation im CFTR-Gen) [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 23.10.2019]. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-206/2016-06-02">https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-206/2016-06-02</a> Geltende-Fassung Ivacaftor nAWG D-200.pdf.



- 7. **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: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-207/2016-06-02\_Geltende-Fassung\_Lumacaftor\_Ivacaftor\_D-204.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-207/2016-06-02\_Geltende-Fassung\_Lumacaftor\_Ivacaftor\_D-204.pdf</a>.
- 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 7. Februar 2013 - Ivacaftor [online]. Berlin (GER): GBA; 2013. [Zugriff: 23.10.2019]. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-36/2013-02-07\_Geltende-Fassung\_Ivacaftor\_D-034.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-36/2013-02-07\_Geltende-Fassung\_Ivacaftor\_D-034.pdf</a>.
- 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: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-416/2019-05-16">https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-416/2019-05-16</a> Geltende-Fassung Tezacaftor-Ivacaftor D-408.pdf.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Februar 2015 - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Erweiterung auf mehrere Gating Mutationen) [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 23.10.2019]. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-134/2015-02-19">https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-134/2015-02-19</a> Geltende-Fassung Ivacaftor\_nAWG\_D-133.pdf.
- 11. **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.
- 12. 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).
- 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: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/evidence/full-guideline-pdf-4610685853">https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/evidence/full-guideline-pdf-4610685853</a>.
- 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.
- 15. 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.



- 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: <a href="http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001021.pub3">http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001021.pub3</a>.
- 17. **Somaraju UR, Solis-Moya A.** Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(11):Cd008227. URL: <a href="http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008227.pub3">http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008227.pub3</a>.
- 18. **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: <a href="http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub2">http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub2</a>.
- Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(9):Cd001506. URL: <a href="http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001506.pub4">http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001506.pub4</a>.
- 20. **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.
- 21. **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.