



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

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

Ivacaftor

Vom 4. Juni 2020

**Inhalt**

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

|           |                                                                                                                                                                           |            |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 5.2       | Stellungnahme Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V. und Vorstand der Arbeitsgemeinschaft Ärzte im Mukoviszidose e.V. (AGAM) ..... | 77         |
| 5.3       | Stellungnahme des BPI .....                                                                                                                                               | 99         |
| 5.4       | Stellungnahme des vfa .....                                                                                                                                               | 108        |
| 5.5       | Stellungnahme der BIO Deutschland e.V. ....                                                                                                                               | 113        |
| 5.6       | Stellungnahme der AG Mukoviszidose, Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP).....                                                                                  | 125        |
| <b>D.</b> | <b>Anlagen .....</b>                                                                                                                                                      | <b>144</b> |
| 1.        | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....                                                                                                                               | 144        |
| 2.        | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....                                                                                                         | 157        |

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

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

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

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

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

Am 9. Dezember 2019 hat Ivacaftor die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 13. Dezember 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3

Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ivacaftor mit dem neuen Anwendungsgebiet (Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. März 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

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

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ivacaftor (Kalydeco®) gemäß Fachinformation**

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

*Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet, d.h. auf Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.*

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

- Best-Supportive-Care

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

---

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



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

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

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

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

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

- zu 1. Zur symptomatischen Therapie der CF sind folgende Arzneimittel zugelassen: Aztreonam<sup>2</sup> (Cayston®), Carbocistein<sup>3</sup>, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa<sup>2</sup> (Pulmozyme®), Levofloxacin<sup>4</sup>, Meronem, Mannitol<sup>4</sup> (Bronchitol®), Pankreatin, Tobramycin<sup>2</sup>.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung der CF grundsätzlich ernährungsbezogene Maßnahmen, die Unterstützung der Atemfunktion und Physiotherapie (i.S. der Heilmittel-RL) in Frage.
- Zu 3. Für die im Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R liegen keine Beschlüsse vor.
- Zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Monaten gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Es stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur symptomatischen Therapie zur Verfügung. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Ceftazidim, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion, z. B. durch Physiotherapie. Bei CF erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC).

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

---

<sup>2</sup> ab 6 Jahren zugelassen

<sup>3</sup> ab 13 Jahren zugelassen

<sup>4</sup> nur für Erwachsene zugelassen

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ivacaftor wie folgt bewertet:

Für Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

#### Begründung:

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

Bei der Studie 124 handelt es sich um eine einarmige, offene Studie der Phase III. Alle Patienten erhielten Ivacaftor. Die Studie 124 unterteilt sich in zwei Phasen. In Teil A der Studie erhielten die Patienten Ivacaftor über einen Zeitraum von 4 Tagen. In Teil B der Studie betrug die Behandlungsdauer mit Ivacaftor 24 Wochen. Es wurden Patienten im Alter von 0 bis < 24 Monaten mit bestätigter Diagnose für zystische Fibrose (Schweißchloridwert  $\geq 60$  mmol/L oder 2 Mutationen im CFTR-Gen) und einer der folgenden CFTR Gating-Mutationen auf mindestens 1 Allel eingeschlossen: G551D, G551S, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Je nach Alter wurden die Kinder in Teil A in eine von vier Kohorten, in Teil B in eine von drei Kohorten (genannt Kohorte 5 - 7) eingeteilt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird aufgrund der Studiendauer nur Teil B der Studie 124 berücksichtigt. Des Weiteren wurden nur Ergebnisse aus Kohorte 6, in die 11 Kinder im Alter von 6 bis < 12 Monate eingeschlossen wurden, herangezogen. Die eingeschlossenen Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Screenings ein Körpergewicht von mindestens 7 kg auf. Aus den vorgelegten Daten im Dossier geht hervor, dass die Patienten zum Studieneinschluss und im Studienverlauf eine umfassende symptomatische Begleittherapie erhielten. Die zu Studienbeginn eingeschlossenen Patienten wiesen ausschließlich die Mutationen G551D (n=10) und G178R (n=1) auf.

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

In der Studie 124 der 6 bis < 12 Monate alten Kinder traten unter der Behandlung mit Ivacaftor keine Todesfälle auf.

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

In der Studie 124 wurde die Veränderung des z-Scores sowie der Perzentilen des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen als Endpunkt erhoben. Das Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße ist für die vorliegende Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen

Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores, Perzentile), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

Die eingeschlossenen Säuglinge wiesen bereits bei Beginn der Studie ein Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße auf, was im Normbereich der gesunden Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts liegt (z-Score und Perzentile). Zum Studienende zeigten sich keine Veränderungen des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße zu Baseline. Es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit das zunehmende Alter und die Entwicklung der Patienten das Ergebnis beeinflusst.

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

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

Unerwünschte Ereignisse traten bei 10 Patienten (90,9 %) auf, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erlitten 3 Patienten (27,3 %). Kein Patient brach die Behandlung mit Ivacaftor aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

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

Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) vom Jahr 2019<sup>5</sup> ist zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie 124 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von bereits zugelassenen Patientenpopulationen (6–18 Jahre) auf die 6 bis < 12 Monate alten Kindern mit den Gating-Mutationen G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R herangezogen wurde.

Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die Kinder von 6 bis < 12 Monaten mit diversen Gating-Mutationen sind auch für den G-BA ausschlaggebend für einen Evidenztransfer.

Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbte Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die Patientenpopulation der 6 bis < 12 Monate alten Kinder und den älteren Patienten identisch. Durch eine Behandlung mit Ivacaftor wird die Funktionalität der Chlorid-Kanäle moduliert unabhängig vom Alter des Patienten.

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

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

---

<sup>5</sup> Assessment Report; EMA/CHMP/613823/2019 vom 17. Oktober 2019; verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-x-0075-g-epar-assessment-report-extension\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-x-0075-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf)

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Kinder von 6 bis < 12 Monate als auch für Kinder ab 6 Jahren sowie für Patienten ab 12 Jahren ist bei Vorliegen einer Gating Mutation im CFTR Gen identisch (Best-Supportive-Care), womit ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung gegeben ist. Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt sowie auf Basis der Studiendaten der Studie für Kinder von 6 bis < 12 Monaten, die gegenüber den Ergebnissen der Studie der 6 bis 11-jährigen Kinder mit G551D Mutation (Studie 103) sowie der Studie der Patienten  $\geq 12$  Jahre mit G551D Mutation (Studie 102, G551D) weitestgehend gleichgerichtete Wirksamkeit aufweist und angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapien für die drei Populationen, wird von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens des Endpunktes „BMI z-Score“ von der Population der 12 – 18- sowie der 6 – 11-jährigen Patienten mit einer G551D Mutation auf die Population der 6 bis < 12 Monate alten Kinder mit derselben Mutation ausgegangen.

Die G551D-Mutation stellt die häufigste Gating-Mutation im CFTR-Gen dar. Das Vorliegen dieser Mutation war Einschlusskriterium für die bereits genannten Studien 102 (12–18 Jahre) und 103 (6–11 Jahre), in denen ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden konnte. Die Effekte einer Ivacaftor-Behandlung bei Patienten ab 6 Jahren mit diversen nicht-G551D Gating-Mutationen<sup>6</sup> wurde in einer 8-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten Cross-over Studie (111) untersucht. Gegenüber BSC zeigten sich Vorteile im FEV<sub>1</sub>% sowie in den Domänen Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung des Fragebogens CFQ-R bei Patienten ab 14 Jahren. In der Studie 111 konnte auch für den BMI z-Score ein Vorteil von Ivacaftor gegenüber BSC gezeigt werden, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

Da die 8-wöchige Studiendauer zur Beurteilung der Nachhaltigkeit patientenrelevanter Endpunkte zu kurz ist, werden die Feststellungen der Zulassungsbehörde EMA<sup>7</sup> berücksichtigt, in denen von einer hinreichenden Übereinstimmung der Daten zwischen Woche 8 in Studie 111 und Woche 24 in den Studien 102 und 103 ausgegangen wird.

Im Hinblick auf die festgestellten positiven Effekte bei Patienten mit einer G551D-Mutation (Studie 102 und 103) und unter der Annahme, dass in beiden Populationen (Patienten mit diversen nicht-G551D Mutationen und Patienten mit einer G551D-Mutation) vergleichbare Wirkungen durch eine Ivacaftor-Behandlung erzielt werden, wird der festgestellte Zusatznutzen von Ivacaftor bei der Behandlung von Patienten mit einer G551D-Mutation ab 12 Jahren bei der Bewertung der Patienten mit diversen nicht-G551D-Gating-Mutationen zusätzlich berücksichtigt. Es kann dadurch ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber BSC bei Patienten ab 6 Jahren mit diversen nicht G551D-Gating-Mutationen abgeleitet werden (für weitere Ausführungen wird auf das Nutzenbewertungsverfahren zu dieser Patientenpopulation verwiesen).

Die Übertragbarkeit dieses Zusatznutzen ist auf Basis der vorher dargelegten Argumentation auf jüngere Patienten - in der vorliegenden Nutzenbewertung die 6 bis < 12 Monate alten Kinder - mit zystischer Fibrose und gleichen Gating-Mutationen sachgerecht.

#### Fazit:

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen von 6 bis 11 Jahren bzw. 12 bis 18 Jahren auf Kinder von 6 bis < 12 Monate mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder

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

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

S549R, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe angenommen wird. Der Zusatznutzen ist aber nicht quantifizierbar, da die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

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

Ivacaftor wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Monaten mit den genannten Gating-Mutationen.

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

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

Insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen von 6 bis 11 Jahren bzw. 12 bis 18 Jahren auf Kinder im Alter von 6 bis < 12 Monate mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, in dieser Altersgruppe angenommen wird. Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (15. August 2019) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

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

Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8.000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen<sup>8</sup>.

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer errechnete Anzahl von 2 Patienten in der GKV-Zielpopulation stimmt allerdings mit eigenen Berechnungen des IQWiG unter Verwendung der vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Anteilswerte für die Mutationen und den damit verbundenen Unsicherheiten überein. Die Anzahl von 2 Patienten in der GKV-Zielpopulation scheint somit plausibel.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kalydeco® (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. April 2020):

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

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

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2020).

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

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 –

---

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

Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht von 7,6 kg für Kinder im Alter von unter einem Jahr).<sup>9</sup>

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

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

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

Verbrauch:

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

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

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

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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



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

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

### **3. Bürokratiekosten**

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

### **4. Verfahrensablauf**

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

Am 13. Dezember 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 1 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ivacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. Dezember 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ivacaftor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. März 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. März 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. April 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 21. April 2020 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Mai 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 4. Juni 2020 im schriftlichen Verfahren die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung                     | Datum                          | Beratungsgegenstand                                                                  |
|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Unterausschuss Arzneimittel | 12. Juni 2019                  | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie                                       |
| AG § 35a                    | 15. April 2020                 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung   |
| Unterausschuss Arzneimittel | 21. April 2020                 | Durchführung der mündlichen Anhörung                                                 |
| AG § 35a                    | 29. April 2020<br>12. Mai 2020 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 26. Mai 2020                   | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage                                          |
| Plenum                      | 4. Juni 2020                   | Schriftliche Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL                 |

Berlin, den 4. Juni 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Vom 4. Juni 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 4. Juni 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. März 2020 (BAnz AT 31.07.2020 B4), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor gemäß dem Beschluss vom 20. Februar 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

## **Ivacaftor**

Beschluss vom: 4. Juni 2020

In Kraft getreten am: 4. Juni 2020

BAnz AT 17.08.2020 B2

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Dezember 2019):**

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

*Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet, d.h. auf Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.*

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

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Best-Supportive-Care

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

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>10</sup>

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R:

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

| Endpunkt-Kategorie<br>Studie VX15-770-124 | Ivacaftor + BSC |
|-------------------------------------------|-----------------|
| <b>Mortalität</b>                         |                 |
| Es traten keine Todesfälle auf.           |                 |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie VX15-770-124  | Ivacaftor + BSC |                                                        |
|-------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------|
|                                                       | N               | Anzahl Ereignisse<br>(n <sub>E</sub> / Patientenjahre) |
| <b>Morbidität</b>                                     |                 |                                                        |
| Pulmonale Exazerbationen<br>Definition 1 <sup>a</sup> | 11              | 10 (1,95)                                              |
| Pulmonale Exazerbationen<br>Definition 2 <sup>a</sup> | 11              | 4 (0,78)                                               |

<sup>10</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-105) sofern nicht anders indiziert.

| Endpunkt-<br>kategorie<br>Endpunkt<br>Studie VX15-770-124  | Ivacaftor + BSC |             |                                                        |
|------------------------------------------------------------|-----------------|-------------|--------------------------------------------------------|
|                                                            | Baseline        |             | Mittlere Änderung<br>Baseline zu Woche 24 <sup>b</sup> |
|                                                            | N               | MW (SD)     | MW (SD)                                                |
| <b>Morbidität</b>                                          |                 |             |                                                        |
| <b>Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße</b>         |                 |             |                                                        |
| altersabhängiger z-Score,<br>absolute Veränderung          | 11              | 0,13 (0,85) | 0,26 (1,30)                                            |
| Perzentil, absolute Veränderung                            | 11              | 54,7 (27,8) | 2,8 (38,3)                                             |
| Endpunkt-<br>kategorie<br>Endpunkt<br>Studie VX15-770-124  | Ivacaftor + BSC |             |                                                        |
|                                                            | Baseline        |             | Mittlere Änderung<br>Baseline zu Woche 24 <sup>b</sup> |
|                                                            | N               | MW (SD)     | MW (SD)                                                |
| <b>Morbidität</b>                                          |                 |             |                                                        |
| <b>Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt)</b> |                 |             |                                                        |
| absolute Veränderung<br>[mmol/l] <sup>c, d, e</sup>        | 11 <sup>f</sup> | 101,5 (9,8) | -58,6 (16,5)                                           |

|                                           |                 |
|-------------------------------------------|-----------------|
| Endpunkt-Kategorie<br>Studie VX15-770-124 | Ivacaftor + BSC |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität        |                 |
| nicht erhoben                             |                 |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie VX15-770-124 | Ivacaftor + BSC |                                                       |
|------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------|
|                                                      | N               | Anzahl Patienten mit Ereignis nach 24 Wochen<br>n (%) |
| <b>Nebenwirkungen</b>                                |                 |                                                       |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------|
| UEs (ergänzend dargestellt) <sup>g</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 11 | 10 (90,9) |
| SUEs <sup>g</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 11 | 3 (27,3)  |
| Abbruch wegen UEs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 11 | 0 (0)     |
| <p>a: Die Definitionen der pulmonalen Exazerbationen sind in der Nutzenbewertung zu Ivacaftor in Tabelle 16 auf S. 42 aufgeführt.</p> <p>b: Bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt.</p> <p>c: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>d: Nicht inkludiert werden Ergebnisse mit einem Schweißvolumen von &lt; 15 µl oder Chloridkonzentrationen im Schweiß &gt; 160 mmol/l.</p> <p>e: Fünf Patienten hatte Baseline-Werte von &lt; 15 µl. Diese Teilnehmer wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Die MW wurden über alle Teilnehmer gerechnet, die zum Erhebungszeitpunkt Messwerte hatten.</p> <p>f: Anzahl an Patienten zu Studienbeginn.</p> <p>g: Ereignisse enthalten, die Symptomatik oder Folge der Erkrankung darstellen oder für die nicht entschieden werden kann, ob sie Symptomatik / Folge der Erkrankung darstellen oder Nebenwirkung.</p> <p>Verwendete Abkürzungen:</p> <p>BSC: Best-Supportive-Care; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n<sub>E</sub>: Anzahl von Ereignissen; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis</p> |    |           |

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie                                                                                                                  | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mortalität                                                                                                                         | ↔                                       | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation. |
| Morbidität                                                                                                                         | ↑                                       | Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation.                                              |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität                                                                                                 | ↑                                       | Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation.                                              |
| Nebenwirkungen                                                                                                                     | ↔                                       | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation. |
| <p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> |                                         |                                                                                                                                                    |

↓: 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 verwertbare Daten vor  
 n.b.: nicht bewertbar

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

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R:

ca. 2 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kalydeco® (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Februar 2020):

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

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

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R:

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

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Mai 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Juni 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 4. Juni 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Ivacaftor  
(Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate)**

**Vom 4. Juni 2020**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 4. Juni 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANZ. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. März 2020 (BANZ AT 31.07.2020 B4), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor gemäß dem Beschluss vom 20. Februar 2020 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Ivacaftor**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Dezember 2019):

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

*Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet, d. h. auf Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.*

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

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Best-Supportive-Care

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

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:\*

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R:

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

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

\* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-105) sofern nicht anders indiziert.



| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie VX15-770-124  | Ivacaftor + BSC |                                                       |
|-------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------|
|                                                       | N               | Anzahl Ereignisse<br>(n <sub>E</sub> /Patientenjahre) |
| Morbidität                                            |                 |                                                       |
| Pulmonale Exazerbationen<br>Definition 1 <sup>a</sup> | 11              | 10 (1,95)                                             |
| Pulmonale Exazerbationen<br>Definition 2 <sup>a</sup> | 11              | 4 (0,78)                                              |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie VX15-770-124 | Ivacaftor + BSC |         |                                                        |
|------------------------------------------------------|-----------------|---------|--------------------------------------------------------|
|                                                      | Baseline        |         | Mittlere Änderung Baseline<br>zu Woche 24 <sup>b</sup> |
|                                                      | N               | MW (SD) | MW (SD)                                                |

#### Morbidität

#### Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße

|                                                   |    |             |             |
|---------------------------------------------------|----|-------------|-------------|
| altersabhängiger z-Score,<br>absolute Veränderung | 11 | 0,13 (0,85) | 0,26 (1,30) |
| Perzentil, absolute Veränderung                   | 11 | 54,7 (27,8) | 2,8 (38,3)  |

#### Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt)

|                                                     |                 |             |              |
|-----------------------------------------------------|-----------------|-------------|--------------|
| absolute Veränderung<br>[mmol/l] <sup>c, d, e</sup> | 11 <sup>f</sup> | 101,5 (9,8) | -58,6 (16,5) |
|-----------------------------------------------------|-----------------|-------------|--------------|

| Endpunktkategorie<br>Studie VX15-770-124 | Ivacaftor + BSC |
|------------------------------------------|-----------------|
|------------------------------------------|-----------------|

#### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

nicht erhoben

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt<br>Studie VX15-770-124 | Ivacaftor + BSC |                                                       |
|------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------|
|                                                      | N               | Anzahl Patienten mit Ereignis<br>nach 24 Wochen n (%) |

#### Nebenwirkungen

|                                          |    |           |
|------------------------------------------|----|-----------|
| UEs (ergänzend dargestellt) <sup>g</sup> | 11 | 10 (90,9) |
| SUEs <sup>g</sup>                        | 11 | 3 (27,3)  |
| Abbruch wegen UEs                        | 11 | 0 (0)     |

a: Die Definitionen der pulmonalen Exazerbationen sind in der Nutzenbewertung zu Ivacaftor in Tabelle 16 auf Seite 42 aufgeführt.

b: Bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt.

c: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

d: Nicht inkludiert werden Ergebnisse mit einem Schweißvolumen von < 15 µl oder Chloridkonzentrationen im Schweiß > 160 mmol/l.

e: Fünf Patienten hatten Baseline-Werte von < 15 µl. Diese Teilnehmer wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Die MW wurden über alle Teilnehmer gerechnet, die zum Erhebungszeitpunkt Messwerte hatten.

f: Anzahl an Patienten zu Studienbeginn.

g: Ereignisse enthalten, die Symptomatik oder Folge der Erkrankung darstellen oder für die nicht entschieden werden kann, ob sie Symptomatik/Folge der Erkrankung darstellen oder Nebenwirkung.

Verwendete Abkürzungen:

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



### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie                  | Effektrichtung/<br>Verzerrungspotential | Zusammenfassung                                                                                                                                         |
|------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mortalität                         | ↔                                       | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten $\geq 12$ Jahren mit G551D Gating-Mutation. |
| Morbidität                         | ↑                                       | Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten $\geq 12$ Jahren mit G551D Gating-Mutation.                                              |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ↑                                       | Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten $\geq 12$ Jahren mit G551D Gating-Mutation.                                              |
| Nebenwirkungen                     | ↔                                       | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten $\geq 12$ Jahren mit G551D Gating-Mutation. |

#### Erläuterungen:

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

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

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R:  
 ca. 2 Patienten

#### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kalydeco® (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. Februar 2020):

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

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

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis < 12 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R:

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

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. Juni 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 4. Juni 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Dezember 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Ivacaftor eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. März 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

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

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung (ggf.: 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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

## **1.     Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**





Gemeinsamer  
Bundesausschuss

### Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose,  $\geq 6$  bis  $< 12$  Monate)

#### Steckbrief

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

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.03.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.04.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang Juni 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

#### Bemerkungen

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

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

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

#### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-12-15-D-500)

##### Modul 1

(PDF 658,20 kB)

##### Modul 2

(PDF 622,96 kB)

##### Modul 3

(PDF 1,42 MB)

##### Modul 4

(PDF 3,42 MB)

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

##### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 9,32 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ivacaftor (Kalydeco®)

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Kindern ab 6 bis  $< 12$  Monaten, mit zystischer Fibrose (CF,

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/514/>

16.03.2020 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose,  $\geq 6$  bis  $< 12$  Monat Mukoviszidose), die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

*Kinder von 6 bis  $< 12$  Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R:*

*zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor:*

#### Best-Supportive-Care

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

Stand der Information: Juni 2019

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

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.03.2020 veröffentlicht:

#### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 483.57 kB)

### Stellungnahmen

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.04.2020
  - Mündliche Anhörung: 21.04.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 14.04.2020 **per E-Mail** an.

#### Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(Word 155.50 kB)

#### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften 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 **06.04.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ivacaftor - 2019-12-15-D-500*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 21.04.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.04.2020 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

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

#### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

*Verfahren vom 15.08.2012 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]*

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/514/>

16.03.2020 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose,  $\geq 6$  bis  $< 12$  Monat  
Verfahren vom 01.09.2014 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]  
Verfahren vom 15.12.2015 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]  
Verfahren vom 01.12.2018 (Verfahren eingestellt)  
Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)  
Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)  
Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)  
Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)  
Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)  
Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)  
Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)

**Letzte Änderungen | als RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 21.04.2020 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

### Ablauf

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

---

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

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation                                                                                                                | Eingangsdatum |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited                                                                                     | 06.04.2020    |
| Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V. und Arbeitsgemeinschaft Ärzte im Mukoviszidose e.V. (AGAM) | 24.03.2020    |
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.                                                                          | 03.04.2020    |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)                                                                       | 06.04.2020    |
| Bio Deutschland e.V.                                                                                                        | 06.04.2020    |
| Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie                                                                                   | 06.04.2020    |

### 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 (Europe) Limited                                                                                     |         |         |         |         |         |         |
| Patchev, Hr. Dr. Dr.                                                                                                        | ja      | ja      | nein    | nein    | nein    | ja      |
| Görtz, Hr.                                                                                                                  | ja      | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Schmeding, Fr.                                                                                                              | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V. und Arbeitsgemeinschaft Ärzte im Mukoviszidose e.V. (AGAM) |         |         |         |         |         |         |
| Stahl, Fr. Dr.                                                                                                              | nein    | ja      | ja      | ja      | nein    | nein    |
| Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.                                                                          |         |         |         |         |         |         |
| Tyler-Weisshaupt, Fr. Dr.                                                                                                   | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    | ja      |
| Wilken, Hr. Dr.                                                                                                             | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)                                                                       |         |         |         |         |         |         |
| Rasch, Hr. Dr.                                                                                                              | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Bio Deutschland e.V.                                                                                                        |         |         |         |         |         |         |
| Kahnert, Hr.                                                                                                                | ja      | nein    | nein    | nein    | nein    | nein    |
| Petry, Hr.                                                                                                                  | ja      | ja      | nein    | nein    | nein    | ja      |
| Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie                                                                                   |         |         |         |         |         |         |
| Hammermann, Fr. Dr.                                                                                                         | nein    | ja      | ja      | ja      | ja      | nein    |

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

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

### **5.1 Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited**

|                   |                                         |
|-------------------|-----------------------------------------|
| Datum             | 06. April 2020                          |
| Stellungnahme zu  | Ivacaftor<br>(Kalydeco®)                |
| Stellungnahme von | Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf das Nutzenbewertungsverfahren 2019-12-15-D-500 des Wirkstoffes Ivacaftor (in der Monotherapie), für das der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) eine Nutzenbewertung initiiert hat. Die Anmerkungen beziehen sich auf das in dieser Nutzenbewertung abgebildete Anwendungsgebiet Kinder mit zystischer Fibrose (Cystic Fibrosis, CF) ab 6 bis &lt;12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 14 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.</p> <p><b>Einleitung</b></p> <p>Die CF ist eine fortschreitende, lebensverkürzende Multi-Organ-Erkrankung, die mit deutlich verminderter Lebensqualität einhergeht. Die CF manifestiert sich bei diesen Patienten sehr früh im Leben, beginnt schon im Mutterleib und zeigt sich symptomatisch schon im Säuglingsalter [1, 2]. Bei erwachsenen Patienten steht vor allem die Lungensymptomatik wie Luftnot, chronischer Husten und Auswurf sowie häufige Lungenentzündungen im Vordergrund. Bei Säuglingen und Kleinkindern sind diese Manifestationen nicht so prominent, auch wenn die Mehrheit der Kinder bereits deutliche Lungenschäden aufweist [1-5]. Zudem zeigen die meisten Patienten bereits im ersten Lebensjahr eine fast vollständige Insuffizienz der Bauchspeicheldrüse, so dass Verdauungsprozesse gestört werden, woraus Bauchschmerzen, Durchfälle und Verstopfung resultieren, sowie Wachstums- und Gedeihstörungen [2]. Das Ziel der bis zur Einführung von CFTR-Modulatoren einzig verfügbaren Therapieoptionen für CF-Patienten war</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |



Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>(und ist) die Behandlung CF-assoziiierter Symptome. Dazu gehören insbesondere die Kontrolle der Atemwegsinfekte und Entzündungsreaktionen, die Mobilisierung des zähflüssigen Schleims zur Verminderung der Atemwegsobstruktion, die Korrektur von Nährstoffdefiziten sowie die Vermeidung von Gedeihstörungen aufgrund einer exokrinen Pankreasinsuffizienz [6-8]. Trotz der verfügbaren symptomatischen Therapien haben CF-Patienten eine hohe und stetig zunehmende Krankheitslast, gleichzeitig geht die Behandlung auch mit einer höheren körperlichen und psychischen Belastung einher [9, 10]. Aufgrund der zur Verfügung stehenden unzureichenden symptomatischen Therapieansätze beträgt das Sterbealter bei CF-Patienten im Median 30,7 - 34,5 Jahre [11-14].</p> <p>Ivacaftor adressiert direkt den zugrundeliegenden Basisdefekt bei Patienten mit Gating-Mutationen. Bei diesen Patienten ist das sog. CFTR-Kanalprotein seltener offen; Ivacaftor führt zu einer Änderung der Proteinstruktur, so dass das CFTR-Kanalprotein öfters offen vorliegt und Chloridionen aus den Zellen strömen können – der Mechanismus, der bei der CF krankheitsverursachend gestört ist. Somit wird durch Ivacaftor die Funktion des Proteins deutlich erhöht, dessen Defekt als einzige Ursache der CF gilt [15].</p> <p>Die Einführung von Ivacaftor auf dem deutschen Markt als erste mutationsspezifische und kausal wirkende Therapie stellte 2012 einen therapeutischen Durchbruch in der CF dar. In den folgenden Jahren wurde das Anwendungsgebiet mehrmals erweitert und seit Dezember 2019 ist Ivacaftor als Monotherapie nun für Kinder ab 6 Monaten, Jugendliche und Erwachsene mit CF zugelassen, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>oder S549R, sowie für Erwachsene mit CF, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt [16, 17].</p> <p>Die Indikationserweiterung auf Kinder ab 12 bis &lt;24 Monaten führte zur Aufnahme von Ivacaftor in die S3-Leitlinie „Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie“. Diese gibt eine klare Empfehlung zur Anwendung von Ivacaftor in dieser Altersgruppe: <i>„Kinder im Alter zwischen 12-24 Monaten mit mindestens einer Gating Mutation (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, oder G1349D) und einem Gewicht von mindestens 7 kg sollten Ivacaftor als mutationsspezifische Therapien erhalten. [Empfehlungsgrad B]“</i> [18].</p> <p>Auch die europäische Leitlinie empfiehlt Ivacaftor in der Monotherapie als Teil der Standardtherapie von CF-Patienten mit Gating-Mutationen, da durch einen frühen Einsatz von CFTR-Modulatoren der Krankheitsprozess deutlich verlangsamt oder sogar gestoppt werden kann. Dabei wird speziell die verbesserte Lungenfunktion unter Ivacaftor herausgestellt: Die Effektgröße der Lungenfunktionsänderungen übertrifft diejenige, die bei jeder bisher verfügbaren symptomatischen Therapie für CF-Patienten erreicht werden konnte [19].</p> <p>In den Erstbewertungen von Ivacaftor zwischen 2012 – 2015 (Patienten ab 6 Jahren mit einer Gating-Mutation im CFTR-Gen sowie Erwachsene mit einer R117H-Mutation im CFTR-Gen) konnten über alle Altersgruppen und zugrundeliegenden Mutationen hinweg substanzielle und signifikante Behandlungseffekte in patientenrelevanten Endpunkten gezeigt werden [20-23]. Auf dieser Grundlage hatte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für alle Altersgruppen einen Zusatznutzen anerkannt und quantifiziert [24-26].</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Die Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze führte neben der Erstbewertung der Zulassungserweiterung (Kinder ab 12 bis &lt;24 Monaten mit Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen) zu Neubewertungen der bereits eingereichten Nutzenbewertungen in 2019/2020. Im Zuge dieser (erneuten) Nutzenbewertungen wurde der jeweilige Zusatznutzen von Ivacaftor vom G-BA im Februar 2020 bestätigt bzw. für das neue Anwendungsgebiet der 1-2 jährigen CF Patienten mit einer Gating-Mutation erstmals anerkannt; und dies auf Basis eines Evidenztransfers der älteren auf die jüngere Patientenpopulation [27-31].</p> <p>Seit der Einführung von Ivacaftor wurden Daten aus dem klinischen Alltag gesammelt, die eindrucksvoll zeigen, dass Ivacaftor auch in der Praxis die Lungenfunktion verbessert, die Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen drastisch reduziert und die Inzidenz von CF-Sekundärpathologien wie Diabetes oder Leberschäden reduziert. Auch liefern diese Daten deutliche Hinweise auf eine reduzierte Mortalität und geringere Häufigkeit von Organtransplantationen, der ultima ratio bei der Therapie der fortgeschrittenen CF. Registerdaten und Daten aus Langzeitstudien stützen die bestehende Evidenz pivotalen Studien [32-39] und untermauern den Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der alleinigen symptomatischen Therapie.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Langzeitdaten von Ivacaftor bei Patienten ab 6 Jahren belegen unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation eine anhaltende Verbesserung der Lungenfunktion bei einem gleichbleibend guten Sicherheitsprofil [32-35, 37].</li><li>• Im Rahmen einer großen Registerstudie in den USA und in Großbritannien wurden neben der deutlichen Verringerung von Lungenschäden und dem damit assoziierten stark verminderten</li></ul> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Mortalitätsrisiko Patienten unter einer Ivacaftor-Therapie deutlich seltener hospitalisiert als im Kontrollarm. Auch das Risiko für eine Organtransplantation wurde unter Ivacaftor-Therapie signifikant gesenkt [36, 38].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daten aus dem irischen Register mit intraindividuellem Vergleich zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen einem frühen Therapiebeginn und dem krankheitsmodifizierenden Effekt hinsichtlich des Erhalts der Lungenfunktion [39]. Je früher die Therapie begonnen wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Lungenfunktion nicht nur langsamer abnimmt, sondern weiter steigt und lange Zeit auf dem Level eines Gesunden bleibt.</li> </ul> <p>Diese Daten bestätigen, dass eine möglichst frühzeitige Intervention speziell bei Kindern und Säuglingen von höchster Relevanz ist, um in jungen CF-Patienten irreversible Folgeschäden zu vermeiden oder so lange wie möglich hinauszuzögern.</p> <p>In dem Zusammenhang ist auch die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland per 01. September 2016 hervorzuheben [40], welches gerade im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit Ivacaftor zusätzliche positive Implikationen für die CF-Patienten mit sich bringt: Früherkennung und früher Behandlungsbeginn, die eine Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität über lange Zeiträume ermöglichen. So auch in der S3-Leitlinie beschrieben: <i>„Durch das generelle Neugeborenen Screening auf Mukoviszidose wird die Erkrankung bei vielen Mukoviszidose-Patienten bereits vor dem Auftreten der ersten Symptome diagnostiziert. Für die Krankheitsprognose und Lebensqualität, ist die Diagnostik und Therapie nach Diagnosestellung von großer Bedeutung.“</i> [18].</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>In mehreren vergleichenden Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern) hat sich wiederholt bestätigt, dass Patienten mit früherem Behandlungsbeginn nach „Frühdiagnose“ durch ein Neugeborenen-Screening lebenslang eine bessere Lebensqualität, eine verringerte Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und einen Überlebensvorteil aufweisen [41-45].</p> <p>Von klinischen Experten wurde in verschiedenen Anhörungsverfahren zu CFTR-Modulatoren ausdrücklich ein möglichst frühzeitiger Beginn der kausalen Therapie befürwortet, um irreversible Schäden der chronischen und progredienten Erkrankung zu vermeiden (Vorgangsnummern 2018-02-01-D-339, 2019-02-15-D-432, 2019-09-01-D-431, 2019-09-01-D-476, 2019-09-01-D-477, 2019-09-01-D-478, 2019-09-01-D-479 und 2019-09-01-D-480, 2019-09-01-D-481) [46-48]. Die CF-Lungenerkrankung beginnt bereits ab der Geburt, lange bevor sie klinisch auffällig und symptomatisch wird; jedoch zeigen bildgebende Studien, dass bereits im frühen Säuglingsalter Lungenschäden, auch solche die irreversibel sind wie z. B. Bronchiektasen, gehäuft vorkommen [49]. Um irreversible Lungenveränderungen bis hin zur völligen, transplantations-bedürftigen Lungendestruktion zu vermeiden wird von Experten empfohlen, so früh wie möglich mit der kausalen Therapie zu beginnen [48]. Zudem kann aus Expertensicht aus den bereits im Rahmen der Stellungnahme zu den älteren Patientenpopulationen (Anwendungsgebiete gegliedert nach Altersgruppen: Patienten ab 6 Jahren, Kinder ab 2 bis 5 Jahren sowie Kinder ab 12 bis &lt;24 Monaten mit Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen) sowie aus Registerdaten abgeleitet werden, dass ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn angestrebt werden sollte, um präventiv einzuschreiten und Sekundärkomplikationen zu vermeiden [48].</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Das vermeintliche Fehlen einer Lungensymptomatik (dies ist eher ein Fehlen ausreichend sensitiver Messmethoden) rückt in diesem frühen Alter bei CF andere Parameter in den Vordergrund. Der Biomarker Schweißchlorid ist ein Parameter, der auch im Rahmen des Neugeborenen-Screenings auf CF genutzt wird, um die Diagnose zu sichern und auch erste Hinweise auf die Schwere der zugrundeliegenden Mutationen zu haben. Das Schweißchlorid ist bei CF-Patienten deutlich erhöht – auf mehr als das 3-Fache der Norm. Dies ist ab Geburt der Fall und ändert sich auch im weiteren Leben nicht nennenswert. Somit ist die bei Säuglingen gezeigte Verminderung der Schweißchlorid-Konzentration ein wichtiger Wirksamkeitsnachweis und ein deutliches Argument für einen möglichst frühen Therapiebeginn. Schweißchlorid ist fast ausschließlich abhängig von der Funktion des CFTR-Kanalproteins und Ivacaftor vermag diesen Parameter bei den Säuglingen auf das Niveau von Gesunden oder Genträgern (die keine klinische CF haben) zu senken. Weitere wichtige Biomarker, die auch teilweise im Rahmen des Neugeborenen-Screening zum Einsatz kommen, sind Blutwerte, die die Funktion und den Gewebssstress der Bauchspeicheldrüse anzeigen. Die frühen Veränderungen der Bauchspeicheldrüse (zystische und fibrotische Umbauprozesse) sind eigentliche Namensgeber bei der Erstbeschreibung der Erkrankung gewesen; diese erfolgte zu einer Zeit, wo die Patienten nicht so alt wurden, um Lungenmanifestationen der Erkrankung zu zeigen. Das immunreaktive Trypsinogen (IRT) wird als erster Parameter im Rahmen des Neugeborenen-Screenings gemessen – ist es im Fersenblut erhöht, müssen der Schweißtest und die Gendiagnostik erfolgen. Das erhöhte IRT spiegelt die Verstopfung der Gänge der Bauchspeicheldrüse und die daraus resultierende chronische Entzündung der Bauchspeicheldrüse wider. Unter Ivacaftor wird IRT bei den Säuglingen deutlich und signifikant gesenkt – ein Zeichen, dass der Gewebssstress der Bauchspeicheldrüse reduziert wird. Das Enzym</p> | <p>Die Messung von Chloridwerten im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.</p> <p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Elastase-1 kann im Stuhl gemessen verlässliche Aussagen über die Funktion der Bauchspeicheldrüse geben. Dieses Enzym ist bei CF-Patienten schon im frühen Alter fast nicht messbar, was die hohe Inzidenz von Insuffizienz dieses Organs bei CF widerspiegelt. Unter Ivacaftor steigt bei den Säuglingen dieses Enzym stark und signifikant an und ein beträchtlicher Anteil erreicht Werte, die sonst bei Gesunden gesehen werden [15, 18, 50, 51]. Somit liefern diese Parameter deutliche Hinweise darauf, dass Ivacaftor im frühen Lebensalter die Funktion der Bauchspeicheldrüse verbessern kann, aber auch deren progressionsbedingte Zerstörung zumindest verlangsamen könnte. Dies ist insbesondere deshalb wichtig, weil davon ausgegangen wird, dass im Laufe des Schulalters ein Point of No Return erreicht wird, an dem dieses Organ nicht mehr gerettet werden kann.</p> <p>Dies ist ein wichtiger Aspekt der CF und deren Therapie – es ist eine multisystemische Erkrankung definiert durch die Gewebsexpression des CFTR-Kanalproteins; Somit adressieren CFTR-Modulatoren im Gegensatz zu den symptomatischen Therapien den multisystemischen Charakter der Erkrankung und scheinen vorteilhafte Effekte auf viele betroffene Organsysteme zu haben. Jüngste Arbeiten zeigen auch Vorteile von CFTR-Modulatoren in Bezug auf CF-assoziierte Leberschäden und Diabetes [52, 53].</p> <p>Die Abgrenzung zur symptomatischen Therapie, die nach wie vor einen hohen Stellenwert in der CF-Therapie hat und zu der CFTR-Modulatoren zusätzlich verabreicht werden sollen, ist aus einem weiteren Grund wichtig: in der hier relevanten Altersgruppe der Kinder ab 6 bis &lt;12 Monaten stehen nur sehr eingeschränkt symptomatische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Sport oder auch physiotherapeutisch angeleitete Atemtherapien, die selbstständig durchgeführt werden müssen, sind erst für ältere Kinder umsetzbar [54-</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>57]. Des Weiteren dürfen Mukolytika wie beispielsweise Acetylcystein bei Kindern unter 2 Jahren nicht angewendet werden, da es aufgrund ihrer Atemwegsbeschaffenheit und der begrenzten Fähigkeit des Abhustens von Schleim zu einer Blockierung der Atemwege kommen kann [58]. Die Wirkung des Bronchodilatators Salbutamol ist laut Fachinformation bei Säuglingen und Kleinkindern unter 18 Monaten nicht immer gewährleistet [59]. Die Behandlung mit den Entzündungshemmern Beclometason und Fluticason wird erst ab 5 bzw. 18 Jahren empfohlen [60, 61]. Daher stehen Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangig antibiotische Therapien zur Bekämpfung oder auch Prophylaxe von bakteriellen endobronchialen Infektionen zur Verfügung.</p> <p>In der mündlichen Anhörung zu Ivacaftor am 7. Januar 2020 (Vorgangsnummern 2019-09-01-D-431, 2019-09-01-D-476, 2019-09-01-D-477, 2019-09-01-D-478, 2019-09-01-D-479 und 2019-09-01-D-480, 2019-09-01-D-481) wurde zudem verdeutlicht, dass eine rein symptomatische Therapie (mit hyper- bzw. isotoner Kochsalzlösung) strukturelle Veränderungen in der Lunge nicht verhindern kann und folglich als unzureichende Maßnahme zu erachten sei. Frau Dr. Stahl von der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) äußerte sich hierzu wie folgt: <i>„Wir haben eine Studie mit Inhalation von hypertonem Kochsalz durchgeführt, in die wir Säuglinge mit Mukoviszidose eingeschlossen haben, sehr früh, in den ersten vier Lebensmonaten, und das mit der Inhalation von isotonem Kochsalz verglichen haben. Man sieht, dass es durch die frühe Inhalationstherapie zu einer Verbesserung der Lungenfunktion kommt. Man sieht bei allen Kindern am Ende der Studie mit einem Jahr strukturelle Veränderungen im MRT, was dafür spricht – die Kinder haben nur die Basistherapie bekommen, keine CFTR-Modulation –, dass das nicht ausreichend ist, um alle Veränderungen zu verhindern. Deshalb würden wir uns für einen frühen Beginn der CFTR-Modulation aussprechen.“</i> [48].</p> |                                                     |



Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Es lässt sich schlussfolgern, dass ein früher Behandlungsbeginn und eine kontinuierliche Weiterbehandlung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit Ivacaftor über die gesamte Lebensdauer der CF-Patienten die anhaltenden Beeinträchtigungen und Funktionseinschränkungen deutlich verlangsamen oder gar verhindern kann. So ist anzunehmen, dass die nachweisbaren positiven Langzeiteffekte eines früheren Behandlungsbeginns mit Ivacaftor bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet noch größer sein werden, als die bisher bereits belegten Effekte.</p> <p>Das Ziel ist folglich, die Lücke zum Neugeborenen-Screening zu schließen und Kleinkindern und Säuglingen bereits ab Diagnosestellung eine möglichst frühzeitige kausale Behandlung zur Verfügung zu stellen.</p> <p>Durch die vor kurzem erfolgte Zulassungserweiterung von Ivacaftor auf Kinder ab 12 bis &lt;24 Monaten mit Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen und jetzt auf die hier bewertungsrelevante Altersgruppe der Kinder ab 6 bis &lt;12 Monate mit den gleichen Gating-Mutationen kann frühzeitig nach einer CF-Diagnose (im Rahmen des Neugeborenen-Screenings) mit einer kausalen CF-Therapie begonnen werden. Die Indikationserweiterung von Ivacaftor stellt demnach für die hier nutzenbewertungsrelevante Altersgruppe der Kinder ab 6 bis &lt;12 Monaten die logische Konsequenz aus den bisherigen Erkenntnissen zum Krankheitsverlauf, aber auch aus den bisherigen Verfahren, die Ivacaftor bei Patienten mit diesen Mutationen einen Zusatznutzen attestieren und deckt einen hohen therapeutischen Bedarf.</p> |                                                     |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Übertragbarkeit der Evidenz zum Zusatznutzen von Ivacaftor von den älteren Patienten ab 6 Jahren auf die hier relevante Population der Kinder ab 6 bis &lt;12 Monaten mit den gleichen Gating-Mutationen</b></p> <p>Der Zusatznutzen von Ivacaftor wurde im vorliegenden Dossier auf der Grundlage der Zulassungsstudie VX15-770-124 sowie basierend auf einem Evidenztransfer von den Patienten ab 6 Jahren mit Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen (Vorgangsnummern 2019-09-01-D-431 und 2019-09-01-D-478) auf Kinder ab 6 bis &lt;12 Monate mit den gleichen Gating-Mutationen (vorliegendes Anwendungsgebiet) bestimmt. Allgemein werden bestimmte Voraussetzungen als grundlegend angesehen, unter welchen eine Übertragbarkeit von Evidenz von einer Patientenpopulation auf eine andere plausibel ist. Für einen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Das Konzept der Vergleichbarkeit beruht dabei auf den folgenden Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Wirkmechanismus muss identisch sein.</li> <li>2. Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden.</li> <li>3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen übertragbar sein.</li> </ol> <p>Sind diese Kriterien erfüllt, wird die Übertragbarkeit von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) vorgenommen. Im Folgenden sollen diese Kriterien und wie diese im Kontext der vorliegenden Nutzenbewertung von Ivacaftor bei Kindern ab 6 bis &lt;12 Monaten mit Gating-Mutationen</p> | <p>Obgleich die Studie 124 aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, liefert sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens.</p> <p>Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) vom Jahr 2019<sup>11</sup> ist zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie 124 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von bereits zugelassenen Patientenpopulationen (6–18 Jahre) auf die 6 bis &lt; 12 Monate alten Kindern mit den Gating-Mutationen G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R herangezogen wurde.</p> <p>Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die Kinder von 6 bis &lt; 12 Monaten mit diversen Gating-Mutationen sind auch für den G-BA ausschlaggebend für einen Evidenztransfer.</p> <p>Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbare Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die Patientenpopulation der 6 bis &lt; 12 Monate alten Kinder und den älteren Patienten identisch. Durch eine Behandlung mit Ivacaftor wird die</p> |

<sup>11</sup> Assessment Report; EMA/CHMP/613823/2019 vom 17. Oktober 2019; verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-x-0075-g-epar-assessment-report-extension\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-x-0075-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf)

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(Klasse III) im CFTR-Gen ausgeprägt sind noch einmal kurz zusammengefasst werden. In Modul 4 des hier relevanten Nutzendossiers wurden diese bereits in die Begründung zur Ableitung des Zusatznutzens einbezogen [62].</p> <p><u>Identischer Wirkmechanismus und vergleichbares Erscheinungsbild der Erkrankung über alle Altersgruppen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die CF ist eine genetische Erkrankung, die durch einen Defekt im CFTR-Gen verursacht wird. Dies führt dazu, dass das CFTR-Protein den Chlorid-Transport nicht normal regulieren kann, was das typische multifaktorielle Krankheitsbild der CF begründet, von dem mehrere Organsysteme betroffen sind [63]. Dieser Defekt ist von Geburt an vorhanden und überdauert die gesamte Lebenszeit.</li> <li>Es liegt unwidersprochene Evidenz vor, dass die CFTR-Dysfunktion bereits <i>in utero</i> beginnt und sich über die Kindheit fortsetzt. CFTR ist vor der Geburt in zahlreichen Organen exprimiert, von denen bekannt ist, dass sie stark durch CF geschädigt sind, wie der Lunge, dem Pankreas, der Leber, dem Darm und den Samenleitern [64-66].</li> <li>Das Vorhandensein der CFTR-vermittelten Schädigungen vor der Geburt und in der frühen Kindheit ist ausführlich in der wissenschaftlichen Literatur dokumentiert. Über 99 Studien berichten von strukturellen Veränderungen und Fehlfunktionen im Verdauungs- und Atmungssystem vor der Geburt und in den ersten fünf Lebensjahren [5]. Kleinkinder und Kinder mit CF zeigen Manifestationen der CFTR-Fehlfunktion, die zu Ernährungsdefiziten, Pankreasinsuffizienz, strukturellen und</li> </ul> | <p>Funktionalität der Chlorid-Kanäle moduliert unabhängig vom Alter des Patienten.</p> <p>Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose noch relativ wenige Symptome aufweisen.</p> <p>[...]</p> <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Kinder von 6 bis &lt; 12 Monate als auch für Kinder ab 6 Jahren sowie für Patienten ab 12 Jahren ist bei Vorliegen einer Gating Mutation im CFTR Gen identisch (Best-Supportive-Care), womit ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung gegeben ist. Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt.</p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt sowie auf Basis der Studiendaten der Studie für Kinder von 6 bis &lt; 12 Monaten, die gegenüber den Ergebnissen der Studie der 6 bis 11-jährigen Kinder mit G551D Mutation (Studie 103) sowie der Studie der Patienten ≥ 12 Jahre mit G551D Mutation (Studie 102, G551D) weitestgehend gleichgerichtete Wirksamkeit aufweist und angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapien für die drei Populationen, wird von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens des Endpunktes „BMI z-Score“ von der Population der 12 – 18- sowie der 6 – 11-jährigen Patienten mit einer G551D Mutation auf die Population der 6 bis &lt; 12 Monate alten Kinder mit derselben Mutation ausgegangen.</p> |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>funktionellen Lungenschäden und angeborenem Fehlen der Samenleiter führen [5, 64].</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Verlust der Lungenfunktion, der im Kindesalter beginnt und zu irreversiblen strukturellen Schädigungen führt, ist der Hauptgrund für die Morbidität und Mortalität von CF-Patienten. CF-Patienten zeigen bereits im ersten Lebensmonat Anzeichen der Lungenerkrankung [4, 67, 68]. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Studien bei Kindern, die als klinisch gesund (asymptomatisch) eingeschätzt, jedoch durch das Neugeborenen-Screening mit CF diagnostiziert wurden, zeigten in der hochauflösenden Computertomographie strukturelle Lungenschädigungen bereits in den ersten 3 Lebensmonaten [49, 69-72]; darunter auch Bronchiektasen, die als irreversible Lungenschäden gelten.</li> <li>○ In einer Kohorte von 78 bestmöglich symptomatisch (d. h. mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie [zVT]) behandelten CF-Patienten wurde festgestellt, dass im Alter von drei Jahren bereits 10% der Patienten mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infiziert waren, 84% hatten Anzeichen auf Bronchiektasen [71]. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen von Studien zu inflammatorischen Markern, die ein Beginn der Atemwegsentzündung im Kindesalter gezeigt haben [3, 68, 73].</li> </ul> </li> </ul> | <p>Die G551D-Mutation stellt die häufigste Gating-Mutation im CFTR-Gen dar. Das Vorliegen dieser Mutation war Einschlusskriterium für die bereits genannten Studien 102 (12–18 Jahre) und 103 (6–11 Jahre), in denen ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden konnte. [...]</p> <p>Da die 8-wöchige Studiendauer zur Beurteilung der Nachhaltigkeit patientenrelevanter Endpunkte zu kurz ist, werden die Feststellungen der Zulassungsbehörde EMA<sup>12</sup> berücksichtigt, in denen von einer hinreichenden Übereinstimmung der Daten zwischen Woche 8 in Studie 111 und Woche 24 in den Studien 102 und 103 ausgegangen wird.</p> <p>Im Hinblick auf die festgestellten positiven Effekte bei Patienten mit einer G551D-Mutation (Studie 102 und 103) und unter der Annahme, dass in beiden Populationen (Patienten mit diversen nicht-G551D Mutationen und Patienten mit einer G551D-Mutation) vergleichbare Wirkungen durch eine Ivacaftor-Behandlung erzielt werden, wird der festgestellte Zusatznutzen von Ivacaftor bei der Behandlung von Patienten mit einer G551D-Mutation ab 12 Jahren bei der Bewertung der Patienten mit diversen nicht-G551D-Gating-Mutationen zusätzlich berücksichtigt. Es kann dadurch ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber BSC bei Patienten ab 6 Jahren mit diversen nicht G551D-Gating-Mutationen abgeleitet werden (für weitere Ausführungen wird auf das Nutzenbewertungsverfahren zu dieser Patientenpopulation verwiesen).</p> <p>Die Übertragbarkeit dieses Zusatznutzen ist auf Basis der vorher dargelegten Argumentation auf jüngere Patienten - in der vorliegenden Nutzenbewertung die 6 bis &lt; 12 Monate alten Kinder - mit zystischer Fibrose und gleichen Gating-Mutationen sachgerecht.</p> |

<sup>12</sup> Assessment Report; EMEA/H/C/002494/II/0009 vom 26. Juni 2014

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Fortschreiten einer exokrinen Pankreaserkrankung und ein schlechter Ernährungszustand sind signifikante klinische Manifestationen der CF bei Kleinkindern [63, 65, 66]. Malnutrition ist assoziiert mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion und damit ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität in dieser Patientenpopulation [64]. Die mangelhafte Aufnahme von Fetten aus der Nahrung war bei 79% der Kinder mit CF bereits im Alter von sechs Monaten vorhanden und bei 92% der Einjährigen [5].</li> <li>• Vor dem Hintergrund dieser sich frühzeitig manifestierenden Schädigungen mehrerer Organsysteme bei CF sind die nützlichen Effekte der frühen Diagnosestellung und Behandlung überzeugend belegt worden. Dies erkennt auch der G-BA in seiner Kinderrichtlinie zur Früherkennung der CF explizit an und trägt mit der Einführung des erweiterten Neugeborenen-Screenings im Jahre 2016 zur patientenorientierten Umsetzung dieser Erkenntnisse bei [50].</li> </ul> <p>Wie ausgeführt, sind die Krankheitsursache und die Mechanismen der multiplen Organschädigungen über die Lebenszeit der CF-Patienten identisch. Der natürliche Verlauf bei einer rein symptomatischen Behandlung (d. h. bei Behandlung mit der gegenwärtigen zVT) ist sehr gut dokumentiert und bekannt.</p> <p>Im Zuge der Indikationserweiterung von Ivacaftor auf Kinder ab 12 bis &lt;24 Monaten mit Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen hat der G-BA kürzlich den Evidenztransfer von einer älteren auf eine jüngere Patientenpopulation anerkannt und einen Zusatznutzen ausgesprochen (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-481: „[...] insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen</p> | <p><u>Fazit:</u></p> <p>In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen von 6 bis 11 Jahren bzw. 12 bis 18 Jahren auf Kinder von 6 bis &lt; 12 Monate mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe angenommen wird. Der Zusatznutzen ist aber nicht quantifizierbar, da die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p> |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p><i>Studien kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen von 6 bis 11 Jahren bzw. 12 bis 18 Jahren auf Kinder im Alter von 12 bis &lt;24 Monate mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, in dieser Altersgruppe angenommen wird. [...]“ [29]. Den Tragenden Gründen des G-BA lässt sich entnehmen, dass ausschlaggebend für einen Evidenztransfer die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die Kinder von 12 bis &lt;24 Monaten mit diversen Gating-Mutationen war [29].</i></p> <p>Auch im vorliegenden Anwendungsgebiet sieht die EMA im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens einen Evidenztransfer der Wirksamkeit von Ivacaftor der älteren Patientenpopulation auf die Population der Kinder ab 6 bis &lt;12 Monaten mit den gleichen Gating-Mutationen als gerechtfertigt an, da die zugrunde liegende Ursache der Mukoviszidose und der Wirkmechanismus von Ivacaftor unabhängig vom Alter der betrachteten Personen mit CF identisch sind [74]. Nicht zuletzt wird dies auch eindrucksvoll durch die Effekte von Ivacaftor auf das Schweißchlorid gezeigt.</p> <p>Basierend auf den Feststellungen der EMA sind im vorliegenden Anwendungsgebiet der CF-Patienten ab 6 bis &lt;12 Monaten die gleichen Voraussetzungen wie bei den CF-Patienten ab 12 bis &lt;24 Monaten gegeben und somit die Voraussetzungen für eine Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor erfüllt.</p> <p><u>Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der älteren Population ab 6 Jahren auf die jüngere hier relevante Population der Kinder ab 6 bis &lt;12 Monaten</u></p> |                                                     |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>In Bezug auf Körpergewicht und Körpergröße zeigten sich in der Zulassungsstudie VX15-770-124 (Kinder ab 6 bis &lt;12 Monate mit Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen) numerische Verbesserungen [62]. Dies lässt darauf schließen, dass bei früher Intervention Verbesserungen in der Körperstatur und -entwicklung erreicht werden, die auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beitragen. Bei Patienten ab 6 Jahren mit den gleichen Gating-Mutationen lassen sich vergleichbare und somit unterstützende Ergebnisse finden. Auch hier zeigte sich eine Normalisierung des Körpergewichts.</p> <p>Hervorzuheben ist die in der Zulassungsstudie VX15-770-124 (Kinder ab 6 bis &lt;12 Monate mit Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen) gezeigte Verminderung der Chloridkonzentration im Schweiß (mittlere Verminderung um 58,6 mmol/l) [62]. Im Vergleich dazu wurde eine statistisch signifikante Verminderung dieses Parameters im Mittel in der gleichen Größenordnung bei den älteren Patienten ab 6 Jahren erreicht. Diese rapide und nachhaltige Senkung der Chloridkonzentration im Schweiß über die verschiedenen Altersklassen hinweg – bei Patienten ab 6 Jahren, Kindern ab 2 bis 5 Jahren und Kindern ab 12 bis &lt;24 Monaten mit Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen sowie im vorliegenden Anwendungsgebiet – verdeutlicht die vergleichbare Wirksamkeit von Ivacaftor.</p> <p>Der statistisch signifikante Anstieg der fäkalen Elastase-1 (FE-1) um 159,3 µg/g in der Zulassungsstudie VX15-770-124 (Kinder ab 6 bis &lt;12 Monate mit Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen; siehe Abbildung 1) deutet besonders eindrücklich auf eine Restitution der Pankreasfunktion hin, deren Verlust bisher als irreversibel galt; u. a. deswegen wurde dieser Parameter bei älteren Patienten ab 6 Jahren nicht erhoben. In der Patientenpopulation der Kinder ab 12 bis</p> |                                                     |



Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Allgemeine Anmerkung

<24 Monaten mit den gleichen Gating-Mutationen konnte ein vergleichbarer Anstieg von FE-1 um 164,7 µg/g beobachtet werden.

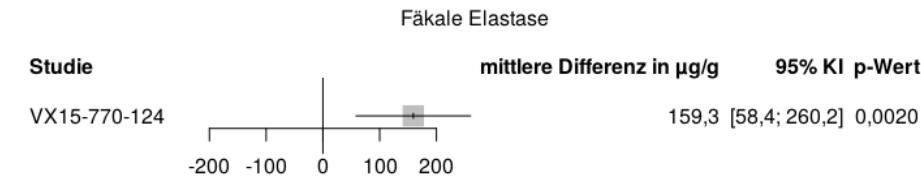


Abbildung 1: Fäkale Elastase-1 (FE-1)

Zudem weist die statistisch signifikante Verbesserung der Messwerte des IRT auf eine Reduktion des Pankreasgewebes Schadens hin: In der Altersgruppe Kinder ab 6 bis <12 Monaten um -406,2 ng/ml (siehe Abbildung 2).

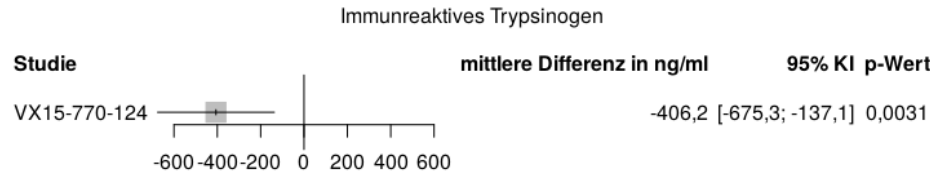


Abbildung 2: Immunreaktives Trypsinogen (IRT)

In Bezug auf die Häufigkeiten und das Muster der häufigsten unerwünschten Ereignisse der Zulassungsstudie VX15-770-124 (Kinder ab 6 bis <12 Monate mit Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen) zeigten sich keine auffälligen Abweichungen zu den Studien bei Patienten ab 12 Monaten mit den gleichen Gating-Mutationen [62].

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)



Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Insgesamt kann somit von einer guten Verträglichkeit über die verschiedenen Altersgruppen hinweg ausgegangen werden.</p> <p>Zudem konnte gezeigt werden, dass mit den Dosierungen für Kinder von 6 bis &lt;12 Monaten Wirkspiegel von Ivacaftor erreicht wurden, die sowohl mit denen bei Kindern als auch bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar waren.</p> <p>Es zeigten sich in der hier relevanten Population der Kinder ab 6 bis &lt;12 Monate mit Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen mit den bereits bewerteten Populationen der Patienten ab 6 Jahren, der Kinder ab 2 bis 5 Jahren sowie der Kinder ab 12 bis &lt;24 Monaten mit den gleichen Gating-Mutationen vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor [62, 75-78].</p> <p>Insgesamt kann aus den Ergebnissen der Zulassungsstudie VX15-770-124 bei Kindern mit CF ab 6 bis &lt;12 Monaten mit Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen abgeleitet werden, dass Ivacaftor sicher und wirksam ist; dabei wird eine zu den älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbare Pharmakokinetik gesehen.</p> <p>Wie von der EMA im European Public Assessment Report der hier relevanten Zulassungserweiterung auf Kinder ab 6 bis &lt;12 Monaten mit Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen angemerkt muss dabei beachtet werden, dass es aufgrund der Heterogenität der Zielorgane sowie dem zeitlichen Verlauf der Erkrankung zu klinischen Manifestationen kommt, die je nach Alter variieren. Daher sind auf das Alter der betrachteten Population zugeschnittene Wirksamkeitseindpunkte erforderlich [74], wodurch sich teilweise leicht abweichenden Operationalisierungen zwischen den Anwendungsgebieten ergeben.</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Insgesamt bieten laut EMA die in der Zulassungsstudie VX15-770-124 gezeigten Vorteile von Ivacaftor eine ausreichende Sicherheit, um die Daten zur Wirksamkeit von Ivacaftor der älteren Population ab 6 Jahren auf die Patientenpopulation der Kinder ab 6 bis &lt;12 Monate zu extrapolieren. Als robustestes Ergebnis wird von der EMA die Veränderung der Schweißchlorids angesehen, welches vergleichbar ist mit den Ergebnissen aus Zulassungsstudien mit Ivacaftor bei älteren Patienten. Ebenso wird der in Woche 24 bei Kindern mit exokriner Pankreasinsuffizienz beobachtete Anstieg der FE-1 als sehr relevant eingeschätzt. Es wird das Fazit gezogen, dass aus klinischer Sicht ausreichende Daten und Argumente geliefert wurden, um einen Evidenztransfer zu ermöglichen [74].</p> <p>Aus Sicht von Vertex ist daher das Kriterium der Vergleichbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor zwischen der älteren Patientenpopulation ab 6 Jahren und der hier relevanten jüngeren Population der Kinder ab 6 bis &lt;12 Monaten mit den gleichen Gating-Mutationen ebenfalls erfüllt.</p> <p>Die hier relevante Zulassungserweiterung auf Kinder ab 6 bis &lt;12 Monaten schließt sich unmittelbar (d. h. ohne „Alters-Lücke“) an das kürzlich bewertete Kollektiv der 12 bis &lt;24 Monate alten Patienten an. Dieses Kollektiv wiederum wird nach oben unmittelbar erweitert durch die Patienten ab 2 bis 5 Jahre und die Patienten ab 6 Jahren. Dieses breite Alterskontinuum stellt bei gemeinsamer Betrachtung – gerade wegen der bekannten und allgemein anerkannten Progredienz der Erkrankung bei Behandlung mit der zVT – eine umso belastbarere Basis für das Übertragbarkeitsargument dar.</p> <p>Zusammenfassend ist, nach Auffassung von Vertex, eine Übertragung der Evidenz von den älteren CF-Populationen auf die jüngere</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Allgemeine Anmerkung                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| CF-Population der Kinder ab 6 bis <12 Monaten im vorliegenden Anwendungsgebiet anzuerkennen. |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Seite,<br>Zeile        | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                               |
|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| S. 5<br>S. 11<br>S. 15 | <p>Anmerkung:</p> <p><b>In der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird in Zusammenhang mit der Übertragbarkeit des Zusatznutzens angemerkt, dass für die Population der Kinder von 6 bis 12 Monaten keine Daten aus Studien mit der zVT (Best Supportive Care, BSC) vorliegen. Daher lassen sich Behandlungseffekte von Ivacaftor gegenüber BSC nicht abschätzen.</b></p> <p>Dieses Argument überrascht im Hinblick auf das IQWiG-Methodenpapier, da nicht klar wird, wie bei dem tatsächlichen Fehlen (randomisierter oder nicht-randomisierter) direkt vergleichender Evidenz des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zVT die Evidenzbewertung nach der Methodik des IQWiG durchgeführt worden wäre, selbst wenn zusätzlich mindestens eine nicht-vergleichende Studie unter der zVT verfügbar wäre. Auch wenn eine solche einarmige Studie (oder mehrere) vorgelegen hätte, hätte sich die Nutzenbewertung damit auf einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich nicht-vergleichender Studien stützen müssen, den das IQWiG in seinen allgemeinen Methoden generell als nicht für die Nutzenbewertung geeignet einstuft [79]. Vor diesem Hintergrund wurde für die vorliegende Nutzenbewertung auch nicht nach Studien mit der zVT gesucht. Abgesehen von diesem methodischen Kontext</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>waren zum Zeitpunkt der Dossiererstellung solche Studien nicht bekannt.</p> <p>Ergänzend sei in diesem Zusammenhang angemerkt, dass, wie bereits beschrieben, speziell für dieses Patientenkollektiv nur sehr eingeschränkte symptomatische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen [54-61].</p> <p>Auch in dem kürzlich abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren der Zulassungserweiterung von Ivacaftor auf die etwas ältere Patientenpopulation (Kinder ab 12 bis &lt;24 Monate mit Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen) wurde auf die Suche nach der zVT BSC verzichtet [78]. Dennoch hat der G-BA unter anderem aufgrund der identischen zVT BSC in der jüngeren (Kinder ab 12 bis &lt;24 Monate) und der älteren Patientenpopulation (Patienten ab 6 Jahren), ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung als gegeben gesehen (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-481) [29]. Da im vorliegenden Nutzendossier die gleichen Voraussetzungen gegeben sind, ist auch hier ein Evidenztransfer möglich und die Voraussetzung für die Anerkennung eines Zusatznutzens gegeben.</p> |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><b>Nach Auffassung von Vertex ist der Evidenztransfer von den älteren Patienten ab 6 Jahren auf die jüngere Patientenpopulation der Kinder ab 6 bis &lt;12 Monaten anzuerkennen.</b></p>                                                                                                                                                                                                  | <p>In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen von 6 bis 11 Jahren bzw. 12 bis 18 Jahren auf Kinder von 6 bis &lt; 12 Monate mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe angenommen wird. Der Zusatznutzen ist aber nicht quantifizierbar, da die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p> |
| S. 13           | <p>Anmerkung:</p> <p><b>Aus Sicht des IQWiG ergibt sich für einige Endpunkte die Patientenrelevanz nicht unmittelbar.</b></p> <p>Im Folgenden wird die Patientenrelevanz der in der Zulassungsstudie VX15-770-124 erhobenen und speziell für die Patientenpopulation der Kinder ab 6 bis &lt;12 Monaten im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Endpunkte noch einmal dargelegt.</p> <p><u>Körpergewicht z-Score</u></p> | <p>In der Studie 124 wurde die Veränderung des z-Scores sowie der Perzentilen des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Der Körpergewicht z-Score wird im Rahmen der Zulassungsstudie VX15-770-124 zum einen als Maß für den Entwicklungszustand bzw. als Parameter für das Ausmaß einer Entwicklungsstörung der Patienten verwendet und dient in der vorliegenden Studie demnach als Morbiditätsendpunkt.</p> <p>Das Körpergewicht stellt eine wichtige klinische Größe bei Patienten mit CF dar. Ein unzureichendes Gewicht wird als typische Manifestation der CF angesehen und geht mit z. B. Malabsorption und erhöhten kalorischen Anforderungen aufgrund der chronischen Lungenerkrankung einher. Entsprechend handelt es sich bei der Messung des Gewichts um einen klinisch akzeptierten Parameter mit hoher Relevanz für Patienten mit CF und zur Beurteilung der Wirksamkeit von Therapien gegen die mit der CF-assoziierten Symptomatik [80, 81].</p> <p>Der Körpergewicht z-Score ist geschlechts- und altersadjustiert und wird gemäß des Child Growth Standards der Weltgesundheitsorganisation für Kinder im Alter von 0 bis 24 Monaten berechnet.</p> <p><a href="http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm">http://www.cdc.gov/growthcharts/cdc_charts.htm</a></p> <p>Die jeweiligen z-Scores der individuellen Patienten berechnen sich durch die Abweichung des konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation geteilt durch die</p> | <p>über 24 Wochen als Endpunkt erhoben. Das Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße ist für die vorliegende Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores, Perzentile), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.</p> |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Standardabweichung der Referenzpopulation. Ein z-Score von -2 gilt allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention [82].</p> <p>Da es sich bei den z-Scores um Größen handelt, die an die normalen Wachstumsverhältnisse der Referenzpopulation angepasst sind, weisen Verbesserungen unter Ivacaftor einen für Kinder physiologischen Ernährungszustand aus, der zu einer verbesserten Langzeitprognose bei CF führen kann. Denn Malnutrition (Mangelernährung) ist ein Prädiktor für eine schlechte Lungenfunktion. Eine signifikante Verbesserung des Ernährungsstatus bei Kindern ab 3 Jahren führt beispielsweise zu einer verbesserten Lungenfunktion im Alter von 6 Jahren [6, 83].</p> <p>Folglich weisen sowohl ein unter Ivacaftor-Therapie normalisierter Körpergewicht-z-Score, als auch eine Zunahme des z-Scores insbesondere bei Kindern darauf hin, dass Gedeihstörungen vermieden werden und somit die Langzeitprognose der Patienten verbessert wird.</p> <p>Auch der G-BA berücksichtigt in der Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor den Body Mass Index (BMI) als Morbiditätsendpunkt zur Beschreibung des Ernährungszustandes [84]. Er führte dazu folgendes aus:</p> |                                                     |



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-Nutzen V ist der Nutzen eines Arzneimittels „<u>der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität</u>“ [84].</p> <p>Eine Normalisierung des Körpergewichts kann, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit charakteristischem, krankheitsbedingtem Untergewicht, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Ebenso kann die Verhinderung von krankheitsbedingtem Untergewicht bei normalgewichtigen Patientinnen und Patienten als patientenrelevant eingeschätzt werden. Für die Nutzenbewertung wurde vom G-BA neben der Veränderung des BMI ebenfalls der BMI-z-Score herangezogen [84]. Auch in den Tragenden Gründen wird der Endpunkt BMI vom G-BA als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Entwicklungsstörungen in pädiatrischen Patienten mit CF erachtet [85].</p> <p>Daher ist nach Auffassung von Vertex der Endpunkt „Körpergewicht z-Score“ in der Altersgruppe der Kinder von 6 bis &lt;12 Monaten als valides Maß für die Abbildung einer Entwicklungsstörung bzw. einer Malnutrition als direkt patientenrelevant anzusehen.</p> |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                      |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p><u>Veränderung der FE-1 und Veränderung des IRT</u></p> <p>Wie bereits in Modul 4 des hier relevanten Nutzendossiers erläutert, gilt die FE-1 als Marker für eine Pankreasinsuffizienz, welche allgemein als schwerwiegende und frühe Manifestation der CF gilt [62, 86]. Auch erhöhte IRT-Messwerte deuten auf Pankreasgewebssstress hin, der wiederum mit eingeschränkter Pankreasfunktion assoziiert sein kann [2, 87, 88]. IRT ist aus diesem Grund auch der erste Parameter, der im Rahmen des Neugeborenen-Screenings auf CF gemessen wird [50]. Es handelt sich um eine Vorstufe eines Verdauungsenzyms, das aufgrund der krankheitsbedingten Verlegung der Pankreasgänge und damit einhergehender Entzündung nicht in den Dünndarm gelangt, wo es für die Verdauung nötig wäre, sondern ins Blut ausgeschwemmt wird.</p> <p>Die ursächliche Störung der Chloridkanäle exokriner Drüsen führt über die Produktion von zähem Sekret zu Obstruktionen, Entzündungen und Infektionen mit konsekutivem Umbau (Fibrose) und Funktionsverlust von Organen, vor allem von Lunge und Pankreas, aber auch von oberen Atemwegen, Leber, Darm und männlichen Geschlechtsorganen [89]. Erste CF-Symptome treten häufig unmittelbar nach der Geburt auf [90]. Bis zu 90% der Neugeborenen mit CF entwickeln eine Pankreasinsuffizienz im ersten Lebensjahr [2]. Auch als Ursache mangelnden Gedeihens</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>steht bei CF-Patienten die exokrine Pankreasinsuffizienz im Vordergrund [6, 91].</p> <p>Die Klärung der Pankreasfunktion ist daher bei jedem neu diagnostizierten CF-Patienten unerlässlich. Als Screening-Methode hat sich die Bestimmung des Enzyms FE-1 bewährt [6, 91]. Der Laborwert ist einfach zu bestimmen und gibt zuverlässig Aufschluss über die diesbezügliche Prognose und die Behandlung von CF-Patienten [86]. Hierbei zeigen Werte &lt;200 µg/g eine Pankreasinsuffizienz, Werte &lt;50 µg/g eine schwere Pankreasinsuffizienz auf; Werte &gt;200 µg/g gelten als physiologisch und deuten auf eine Pankreassuffizienz hin [51, 86]. Für die FE-1 gilt, je niedriger der Wert, desto ausgeprägter die Einschränkung.</p> <p>Die Erhebung der FE-1 und des IRT als Marker für Pankreasinsuffizienz bzw. Pankreasgewebsstress gibt zuverlässig Aufschluss über die Prognose und die Behandlung von CF-Patienten und beeinflusst somit die nächsten Therapieentscheidungen.</p> <p>Nach Auffassung von Vertex sollten die Endpunkte Veränderung der FE-1 und Veränderung des IRT als valide Marker einer Pankreasinsuffizienz bzw. von Pankreasgewebsstress aufgrund der direkten Auswirkungen auf die Prognose des Patienten als direkt patientenrelevant eingestuft werden.</p> <p><u>Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß</u></p> |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Die Messung der Schweißchlorid-Konzentration mittels quantitativer Pilocarpin-Ionotophorese dient der direkten Erfassung der CFTR-Aktivität <i>in vivo</i> und stellt das häufigste Werkzeug hierfür dar. Bei gesunden Menschen ist der Schweiß aufgrund der Absorption des Chlorids durch CFTR und des Natriums durch epitheliale Natriumkanäle bezüglich Chlorid und Natrium vor Erreichen der Hautoberfläche hypoton, d. h., der Schweiß hat eine geringe Chloridkonzentration. Aufgrund der verminderten CFTR-Aktivität bei Patienten mit CF werden Chloridionen unzureichend resorbiert, was zu einer erhöhten Konzentration von Chlorid im Schweiß führt [63]. Eine Chloridkonzentration im Schweiß von 60 mmol/l wird dabei als positiver Befund für CF angesehen, während Konzentrationen von &lt;30 mmol/l als physiologisch betrachtet werden [92]. Für eine genetische Erkrankung, die einen Defekt an Chloridkanälen bewirkt, wird auch in Fachkreisen der Schweißtest als wichtiger Endpunkt zur Erfassung der CFTR-Funktion angesehen [46]. Vertex verwendet ihn um das Ausmaß des Effekts von Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit der CFTR-Proteine zu beurteilen.</p> <p>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</p> | <p>Die Messung von Chloridwerten im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet. In Studie 124 zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Schweißchlorid-Werte nach 24 Wochen.</p> |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Auffassung von Vertex sollte daher die „Veränderung der Chloridkonzentration im Schweiß“ als patientenrelevanter Parameter hinsichtlich Morbidität eingestuft werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><b>Speziell in einem frühen Stadium der CF, wie bei der Altersgruppe der Kinder ab 6 bis &lt;12 Monaten im vorliegenden Anwendungsgebiet, sind die Endpunkte Veränderung des Körpergewichts, Veränderung der FE-1 und Verminderung des IRT, sowie Veränderung des Schweißchlorids wichtige Wegweiser für die unaufhaltsame Progression der Erkrankung und somit als direkt patientenrelevant einzustufen.</b></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| S. 21           | <p>Anmerkung:</p> <p><b>Das IQWiG hält in seiner Dossier-Bewertung (zur Anzahl der Patienten und den Kosten für die Gesetzliche Krankenversicherung [GKV]) die Angabe von Vertex zur Zahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation für unterschätzt.</b></p> <p>Diese Aussage steht nicht mit den verfügbaren Angaben aus dem deutschen und dem europäischen Mukoviszidose-Patientenregister in Übereinstimmung.</p> <p>Bei der Herleitung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation ist Vertex von den zum Dossier-Einreichungsdatum aktuell publizierten</p>                                                                   | <p>Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (15. August 2019) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Angaben des deutschen Mukoviszidose-Registers ausgegangen [93]. Darin sind 6.106 Patienten (6.055 Patienten mit Genotypisierung) berichtet, die im Berichtsjahr 2017 wenigstens einmalig dokumentiert wurden und für die auch eine Einwilligungserklärung vorliegt.</p> <p>Das IQWiG legt jedoch unter Verweis auf die Homepage des Mukoviszidose e. V. eine Zahl von 8.000 Patienten zu Grunde. Diese Angabe von 8.000 Patienten erfolgt lediglich in einem einführenden Fließtext auf der Homepage des Mukoviszidose e. V. ohne Angabe von Quellen [94] und diese Angabe erschien in den Registerberichten des Mukoviszidose e. V. zuletzt für das Berichtsjahr 2012 [95], seither nicht mehr. Seit 2012 ist jedoch beim deutschen Mukoviszidose-Register eine generelle Überarbeitung der Registersoftware und des Datenschutzkonzeptes vorgenommen worden; die Datenbestände wurden überprüft und aktualisiert [96].</p> <p>Da im letzten vor dieser Revision publizierten Registerbericht (Berichtsjahr 2012, erschienen 2013) von einer sehr hohen Zahl an Mehrfachmeldungen von Patienten (Doppel- bis Sechsfachmeldungen) berichtet wurde [95], war eine deutliche Reduktion der tatsächlichen Patientenzahl in der überarbeiteten Datenbank zu erwarten.</p> | <p>Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8.000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen<sup>13</sup>.</p> <p>Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6.106 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsjahr 2012 bedeutsam geändert hat (8.042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsjahr bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer errechnete Anzahl von 2 Patienten in der GKV-Zielpopulation stimmt allerdings mit eigenen Berechnungen des IQWiGs unter Verwendung der vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Anteilswerte für die Mutationen und den damit verbundenen Unsicherheiten überein. Die Anzahl von 2 Patienten in der GKV-Zielpopulation scheint somit plausibel.</p> |

<sup>13</sup> <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>Die Zahl der Patienten, die mindestens einmal in den Jahren 2013 bis 2018 in einer der CF-Einrichtungen vorstellig geworden waren, zeigt über die Jahre einen zu erwartenden leichten Anstieg. Diese Angaben sind nachfolgend in Tabelle 1 im Überblick für die Berichtsjahre 2013 bis 2018 (Veröffentlichungsdatum jeweils ein Jahr später, d. h. Intervall der Veröffentlichungen 2016 bis 2019) dargestellt. Es ist sehr plausibel, dass die durch die Überarbeitung bereinigte tatsächliche Anzahl der CF-Patienten in Deutschland der entspricht, die wenigstens einmal pro Jahr eine Konsultation in einer der CF-Einrichtungen hatten, da es höchst unwahrscheinlich ist, dass CF-Patienten aus dem Register für mehrere Jahre nicht wenigstens zu einer Behandlung oder Konsultation erscheinen. In diesem unwahrscheinlichen Fall würden die Zahlen über die Jahre stärkeren Schwankungen unterliegen.</p> <p>In dem seit der Dossiereinreichung verfügbar gewordenen Registerbericht für 2018 (publiziert Ende November 2019 [14]) wird eine Zahl von 6.340 Patienten genannt. Die von Vertex im Dossier bereits angegebene extrapolierte Patientenzahl für 2018 entsprach mit geschätzten 6.421 Patienten diesem (zu dem Zeitpunkt noch unbekannten) tatsächlichen Wert bereits sehr gut, was die</p> |                                                     |

Plausibilität der in Modul 3 des hier relevanten Nutzendossiers dargestellten Entwicklung der Patientenzahl für die kommenden 5 Jahre unterstützt.

**Tabelle 1:** Patientenzahl des Mukoviszidose-Registers 2013 – 2018 (Patienten mit mindestens einmal jährlichem Kontakt zur CF-Einrichtung)

| <b>Jahr<br/>(Datenstand)</b> | <b>Patienten mit<br/>Dokumentation</b> |
|------------------------------|----------------------------------------|
| <b>2012</b>                  | 5.111                                  |
| <b>2013</b>                  | 5.101                                  |
| <b>2014</b>                  | 5.187                                  |
| <b>2015</b>                  | 5.331                                  |
| <b>2016</b>                  | 5.720                                  |
| <b>2017</b>                  | 6.106                                  |
| <b>2018</b>                  | 6.340                                  |

Quellen: [14, 93, 96-99]

Auch in den Angaben, die der Mukoviszidose e. V. an das *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry* (ECFS-Register) 2019 weitergemeldet hat, erscheinen maximal 6.119 Patienten, die im deutschen Register gemeldet sind – die aber nicht notwendig wenigstens einmal im Berichtsjahr in einem Zentrum erschienen sind (von denen aber bekannt ist, dass sie nicht verstorben sind) [100]. Die geringfügige Abweichung von 13 Patienten zwischen den im deutschen Registerbericht für das Jahr 2017 berichteten 6.106 Patienten (erschieden Ende November 2018 [93]) und den 6.119 Patienten, die im ECFS-Register zum Stand „Juli 2019“ bekannt sind, erklärt sich aus den unterschiedlichen Datenständen zum jeweiligen Meldezeitpunkt.

Es ist auf dieser Basis also davon auszugehen, dass es aktuell keine



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>relevante zu berücksichtigende Diskrepanz zwischen den in den deutschen Registerberichten angegebenen Anzahlen von Patienten, die mindestens einmal im Jahr im Zentrum gesehen wurden, und den tatsächlich registrierten und lebenden Patienten gibt. Damit kann eine „Schätzung“ von 8.000 CF-Patienten für Deutschland als deutlich zu hoch und veraltet ausgeschlossen werden.</p> <p>Zusätzlich ist anzumerken, dass die Angabe der Patientenzahl im Bereich der GKV dazu dient, die versorgungsrelevanten Patientenzahlen anzugeben. Patienten, die über Jahre hinweg in keiner CF-Einrichtungen behandelt wurden (obwohl sie im Register registriert sind) und deren Daten vom Register nicht gepflegt werden, können nach Auffassung von Vertex für eine versorgungsrelevante Betrachtung ohnehin vernachlässigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><b>Als Basis für die Ableitung der vorgelegten Patientenzahlen für die GKV sollte die einzig wissenschaftlich belegte und mehrfach publizierte Patientenzahl (auf der Basis der Daten für 2017) von 6.106 Patienten dienen, die auch in Modul 3 des hier relevanten Nutzendossiers verwendet und begründet wurde.</b></p> |                                                     |

## Literaturverzeichnis

1. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. *BMJ*. 2007;335:1255-9.
2. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373:1891-904.
3. Sly PD, Brennan S, Gangell C, de Klerk N, Murray C, Mott L, et al. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(2):146-52.
4. Ramsey KA, Ranganathan S. Interpretation of lung function in infants and young children with cystic fibrosis. *Respirology*. 2014;19(6):792-9.
5. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros*. 2015;15(2):147-57.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz. 2011.
7. Cystic Fibrosis Trust. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis. Third edition. 2017.
8. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13 Suppl 1:S23-42.
9. Konstan MW, VanDevanter DR, Rasouliyan L, Pasta DJ, Yegin A, Morgan WJ, et al. Trends in the use of routine therapies in cystic fibrosis: 1995-2005. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45:1167-72.
10. Sawicki GS, Sellers DE, Robinson WM. High treatment burden in adults with cystic fibrosis: challenges to disease self-management. *J Cyst Fibros*. 2008;8(2):91-6.
11. Cystic Fibrosis Canada. The Canadian Cystic Fibrosis Registry - 2017 Annual Data Report. 2018.
12. Cystic Fibrosis Foundation. 2017 Patient Registry - Annual Data Report. 2018.
13. Cystic Fibrosis Trust. UK Cystic Fibrosis Registry - Annual Data Report 2017. 2018.
14. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019.
15. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet* 2016; 388: 2519–31. 2016.
16. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 150 mg Filmtabletten. Stand: April 2019.
17. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel. Stand: Dezember 2019.
18. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie "Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie". 2020.
19. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17(2):153-78.
20. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) – Modul 4 C – Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. 2015.

21. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) – Modul 4 D – Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt. 2015.
22. Vertex Pharmaceuticals Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) – Modul 4 B – Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. 2014.
23. Vertex Pharmaceuticals. Ivacaftor (Kalydeco®) – Modul 4 A – Zystische Fibrose. 2012.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor. 2013.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet). 2015.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor. 2016.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation). 2020.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen). 2020.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12–<24 Monate). 2020.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren). 2020.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation). 2020.
32. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griesse M, Konstan MW, Wainwright C, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). *Lancet Respir Med.* 2014;2(11):902-10.

33. Mukoviszidose e.V. Langzeitdaten der Behandlung mit Ivacaftor. 2014. Verfügbar unter: <https://www.muko.info/einzelansicht/news/News/detail/langzeitdaten-der-behandlung-mit-ivacaftor/>. [Zugriff am: 01.04.2020]
34. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2015;3(7):524-33.
35. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Protocol VX12-770-112. A Phase 3, Two-Arm, Rollover Study to Evaluate the Safety of Long-Term Ivacaftor Treatment in Subjects 6 Years of Age and Older with Cystic Fibrosis and a Non-G551D CFTR Mutation. Version 1.1. 2016.
36. Bessonova L, Volkova N, Higgins M, Bengtsson L, Tian S, Simard C, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. *Thorax*. 2018;0:1-10.
37. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Protocol VX08-770-105. An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of VX-770 in Subjects With Cystic Fibrosis. 2013.
38. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. *J Cyst Fibros*. 2019.
39. Kirwan L, Fletcher G, Harrington M, Jeleniewska P, Zhou S, Casserly B, et al. Longitudinal Trends in Real-World Outcomes after Initiation of Ivacaftor. A Cohort Study from the Cystic Fibrosis Registry of Ireland. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;16(2):209-16.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Neufassung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung). 2016.
41. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S37-41.
42. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S57-63.
43. Martin B, Schechter MS, Jaffe A, Cooper P, Bell SC, Ranganathan S. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. *Pediatrics*. 2012;129(2):e348-55.
44. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A, Steering Committee of the UKCFD. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. *J Pediatr*. 2005;147(3 Suppl):S42-6.
45. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagorne M, David V, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). *Pediatr Pulmonol*. 2003;35(5):342-9.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Lumacaftor/Ivacaftor (2019-02-15-D-432) - Wortprotokoll. 2019.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Lumacaftor/Ivacaftor (2018-02-01-D-339) - Wortprotokoll. 2018.

48. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss, hier: Wirkstoff: Ivacaftor (D-431, D-476, D-477, D-478, D-479, D-480, D-481) - Wortprotokoll. 2020.
49. Long FR, Williams RS, Castile RG. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2004;144(2):154-61.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). 2019.
51. Dominguez-Munoz JE, P DH, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. *Dig Dis Sci.* 2017;62(5):1119-30.
52. Misgault B, Chatron E, Reynaud Q, Touzet S, Abely M, Melly L, et al. Effect of one-year lumacaftor-ivacaftor treatment on glucose tolerance abnormalities in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2020.
53. Kutney K, Donnola SB, Flask CA, Gubitosi-Klug R, O'Riordan M, McBennett K, et al. Lumacaftor/ivacaftor therapy is associated with reduced hepatic steatosis in cystic fibrosis patients. *World J Hepatol.* 2019;11(12):761-72.
54. Naehrig S, Chao CM, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(33-34):564-74.
55. Pharmaxis Pharmaceuticals Limited. Aridol Pulver zur Inhalation (Mannitol). Stand: Mai 2010.
56. Pharmaxis Chiesi. Fachinformation Bronchitol 40 mg. Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation. Stand: April 2019.
57. Roche Pharma AG. Fachinformation Pulmozyme®. Stand: April 2017.
58. Zambon GmbH. Fluimucil Kindersaft 2 %. Lösung zum Einnehmen. Stand: September 2019.
59. ratiopharm GmbH. Fachinformation Salbutamol-ratiopharm® Fertiginhalat. Stand: September 2015.
60. ratiopharm GmbH. Fachinformation Beclometason-ratiopharm® Dosieraerosol. Stand: Mai 2017.
61. ELPEN. Fachinformation Fluticasonpropionat Elpen. Stand: September 2019.
62. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) – Modul 4 F – Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 bis < 12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 14 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. 2019.
63. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. *Current Diagnostic Pathology.* 2002;8:50-9.
64. Kaplan E, Shwachman H, Perlmutter AD, Rule A, Khaw KT, Holsclaw DS. Reproductive failure in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1968;279(2):65-9.
65. Tizzano EF, Chitayat D, Buchwald M. Cell-specific localization of CFTR mRNA shows developmentally regulated expression in human fetal tissues. *Hum Mol Genet.* 1993;2(3):219-24.
66. Tizzano EF, O'Brodovich H, Chitayat D, Benichou JC, Buchwald M. Regional expression of CFTR in developing human respiratory tissues. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994;10(4):355-62.

67. Mott LS, Park J, Murray CP, Gangell CL, de Klerk NH, Robinson PJ, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax*. 2012;67(6):509-16.
68. Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, Robertson CF, Robinson P, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:75-81.
69. Farrell PM, Li Z, Kosorok MR, Laxova A, Green CG, Collins J, et al. Longitudinal evaluation of bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(3):230-40.
70. Martinez TM, Llapur CJ, Williams TH, Coates C, Gunderman R, Cohen MD, et al. High-resolution computed tomography imaging of airway disease in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(9):1133-8.
71. Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2013;368(21):1963-70.
72. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. *J Pediatr*. 2009;155(5):623-8 e1.
73. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(4):1075-82.
74. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report on group of an extension of marketing authorisation and an extension of indication variation. Kalydeco (Ivacaftor). Procedure No. EMEA/H/C/002494/X/0075/G. 2019.
75. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) – Modul 4 A – Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen. 2019.
76. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) – Modul 4 B – Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. 2019.
77. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) – Modul 4 C – Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. 2019.
78. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) – Modul 4 E – Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 12 bis < 24 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 7 kg und weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. 2019.
79. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0. 2019. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>. [Zugriff am: 01.04.2020]
80. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor. 2013.

81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Ivacaftor. 2012.
82. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development. Vital and Health Statistics. 2002;11(246):1-190.
83. Machogu E, Cao Y, Miller T, Simpson P, Levy H, Quintero D, et al. Comparison of WHO and CDC growth charts in predicting pulmonary outcomes in cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60(3):378-83.
84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor – AWG B. 2019.
85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tezacaftor/Ivacaftor. 2019.
86. Borowitz D, Baker SS, Duffy L, Baker RD, Fitzpatrick L, Gyamfi J, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. J Pediatr. 2004;145:322-6.
87. Durie PR, Forstner GG, Gaskin KJ, Moore DJ, Cleghorn GJ, Wong SS, et al. Age-related alterations of immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in sera from cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. Pediatr Res. 1986;20(3):209-13.
88. Sarles J, Barthelémy S, Ferec C, Iovanna J, Roussey M, Farriaux JP, et al. Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999;80(2):F118-22.
89. Nährlich L, Zimmer KP. Neonatal cystic fibrosis screening--time to begin! Dtsch Arztebl Int. 2013;110(20):354-5.
90. Carlyle BE, Borowitz DS, Glick PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. J Pediatr Surg. 2012;47(4):772-81.
91. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clin Nutr. 2016;35(3):557-77.
92. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013.
93. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018.
94. Mukoviszidose e.V. Selbstbestimmt leben mit Mukoviszidose. 2020. Verfügbar unter: <https://www.muko.info/>. [Zugriff am: 04.01.2020]
95. Sens B, Stern M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. 2013.
96. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2013. 2016.
97. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2015. 2016.

98. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2014. 2016.
99. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. 2017.
100. European Cystic Fibrosis Society. ECFS Patient Registry - Annual Data Report 2017. 2019.



## 5.2 Stellungnahme Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V. und Vorstand der Arbeitsgemeinschaft Ärzte im Mukoviszidose e.V. (AGAM)

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 22.03.2020                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Stellungnahme zu  | Ivacaftor (Kalydeco)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Stellungnahme von | <p><i>Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V. und Vorstand der Arbeitsgemeinschaft Ärzte im Mukoviszidose e.V. (AGAM), repräsentiert durch:</i></p> <p>PD Dr. Anna-Maria Dittrich<br/> Oberärztin, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologin<br/> Päd. Pneumologie, Allergologie und Neonatologie<br/> Medizinische Hochschule Hannover<br/> Carl-Neuberg-Str. 1<br/> 30625 Hannover<br/> <a href="mailto:Dittrich.anna-maria@mh-hannover.de">Dittrich.anna-maria@mh-hannover.de</a></p> <p>Dr. Olaf Eickmeier<br/> Oberarzt, Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologe<br/> Klinik für Pädiatrie Schwerpunkt Allergologie, Pneumologie und Mukoviszidose<br/> Universitätsklinikum Frankfurt<br/> Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main<br/> <a href="mailto:Olaf.Eickmeier@kgu.de">Olaf.Eickmeier@kgu.de</a></p> <p>Dr. Anne Mehl-Schmedes<br/> Funktionsoberärztin, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin,<br/> Kinderpneumologin<br/> Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin<br/> Charité - Universitätsmedizin Berlin<br/> Augustenburger Platz 1<br/> 13353 Berlin<br/> <a href="mailto:anne.mehl@charite.de">anne.mehl@charite.de</a></p> <p>PD Dr. Mirjam Stahl<br/> Oberärztin, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologin<br/> Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin<br/> Charité - Universitätsmedizin Berlin<br/> Augustenburger Platz 1<br/> 13353 Berlin<br/> <a href="mailto:Mirjam.stahl@charite.de">Mirjam.stahl@charite.de</a></p> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: FGM und AGAM

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <p><i>Voranstellen möchten die Stellungnehmenden, dass diese Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG für Ivacaftor als Monotherapie bei Patienten mit Mukoviszidose (Cystischer Fibrose, CF) ab 6 bis &lt; 12 Monaten mit einem Körpergewicht ab 5 kg mit einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane-Conductance Regulator (CFTR)-Gen G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (Kürzel <b>D-500</b>) durch den Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V. und den Vorstand der Arbeitsgemeinschaft Ärzte im Mukoviszidose e.V. (AGAM) gemeinschaftlich konsentiert wurde und daher von ihnen stellvertretend für die FGM und AGAM im Mukoviszidose e.V. eingereicht wird. Aus diesem Grund wird im weiteren Dokument von „wir“ gesprochen.</i></p> <p><i>Weiterhin möchten wir voranstellen, dass wir durchaus eine kritische Nutzenbewertung des obigen Medikaments fordern, welche Wirkung, Nutzen und Therapiekosten berücksichtigen sollten, inklusive der Durchführung doppelt-verblindeter, placebo-kontrollierter klinischer Studien.</i></p> <p><i>Die in der klinischen Versorgung und klinischen Forschung mit der Mukoviszidose befassten Ärzte widersprechen allerdings dem Gutachten des IQWiG, das dem CFTR-Modulator Ivacaftor generell einen Zusatznutzen aufgrund von fehlender Evidenz abspricht.</i></p> <p><i>Aufgrund unserer klinischen und wissenschaftlichen Erfahrung mit CFTR-Modulatoren seit vielen Jahren möchten wir unseren Widerspruch zur Auffassung des IQWiG näher erläutern und im Folgenden einige dieser Punkte sowie Punkte der IQWiG-Bewertung aufgreifen.</i></p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><i>Zunächst möchten wir anmerken, dass die Evaluation des Zusatznutzens des Medikaments Ivacaftor als CFTR-Potentiator die Untersuchung der CFTR-Funktion voraussetzt. Dies ist in den vom pU eingereichten Unterlagen in Form des Schweißtests erfolgt, hier konnte im einarmigen Studiendesign eine signifikante Reduktion des Schweißchloridgehalts bei Säuglingen mit CF und den entsprechenden CFTR-Mutationen unter Ivacaftorthherapie gezeigt werden. Eine vergleichbare Reduktion des Schweißchloridgehalts als Surrogatparameter für die Verbesserung der CFTR-Funktion kann durch keine andere Maßnahme des best supportive care (BSC) bei CF erreicht werden.</i></p> <p><i>Der Verlauf der CF ist inter- und intraindividuell sehr variabel und nur zum Teil vom Genotyp abhängig, weshalb bei mutationsspezifischen Therapien wie der mit Ivacaftor nicht das gleiche Ansprechen bei allen Patienten in bestimmten Endpunktparametern erwartet werden kann. Die Evaluation des Zusatznutzens von Ivacaftor im Säuglingsalter steht zudem vor der Herausforderung, dass die Mehrheit der Patienten in diesem Alter in der Regel noch keine ausgeprägten Veränderungen hat, welche im Rahmen des natürlichen Verlaufs der CF jedoch über die folgenden Lebensjahrzehnte auch unter BSC auftreten. Daher sind verschiedene Endpunkte, die im höheren Lebensalter durchaus sinnvoll einsetzbar sind, im Säuglingsalter nicht anwendbar. Dies betrifft z.B. die pulmonalen Exazerbationen, welche im Säuglingsalter bei CF-Patienten erfreulich selten auftreten, sodass eine weitere Reduktion aufgrund eines Bodeneffekts schwer möglich erscheint. Dies bedeutet jedoch nicht, dass bei diesen Patienten unter BSC nicht im weiteren Verlauf des Lebens pulmonale Exazerbationen auftreten werden, welche (möglicherweise) durch eine Optimierung der CFTR-Funktion mit Verbesserung der nachgeschalteten, pathophysiologischen Krankheitskaskade bereits im</i></p> | <p>Die Messung von Chloridwerten im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet. In Studie 124 zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Schweißchlorid-Werte nach 24 Wochen.</p> <p>Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose noch relativ wenige Symptome aufweisen.</p> <p>Die geringere Symptomlast und Verbesserung der Symptome im Ivacaftor-Arm zeigt sich auch bei den Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahre im Vergleich zu den Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahre (Studien 103 und 102) und stützen diesen Sachverhalt. [..].</p> <p>[...]</p> <p>In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen von 6 bis 11 Jahren bzw. 12 bis 18 Jahren auf Kinder von 6 bis &lt;12 Monate mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, <b>insbesondere vor dem Hintergrund</b> des vergleichbaren Erkrankungsbildes, <b>des progredienten Verlaufs</b> und</p> |

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><i>Säuglingsalter reduziert werden können. Aus unserer Sicht ist daher die Nachbeobachtung der mit einem CFTR-Modulator behandelten CF-Patienten über viele Jahre entscheidend, um den Langzeitnutzen einer frühen, möglicherweise teils präventiven Therapie beurteilen zu können.</i></p> <p><i>Die Behandlung von Kindern im Säuglingsalter bedeutet eine erhöhte Herausforderung bei der Durchführung von klinischen Studien, da altersbedingt nicht alle etablierten Parameter erhoben werden können, weil i) noch keine geeignete Kooperationsfähigkeit besteht (z.B. bestimmte Formen der Lungenfunktion mit forcierten Atemmanövern), ii) die Parameter nicht für diese Altersklassen evaluiert sind bzw. nicht evaluierbar sind (z.B. Lebensqualität mittels CFQ), iii) altersbedingt keine Veränderungen zu erwarten sind (z.B. FEV1) oder aber iv) eine altersbedingte erhöhte Varianz von Endpunktparametern (z.B. Exazerbationen) erhöhte Anforderungen an klinische Studien stellt.</i></p> <p><i>Bei seltenen Erkrankungen, bei denen zudem die Rekrutierbarkeit geeigneter Studienprobanden limitiert ist, stellen diese Herausforderungen Aspekte dar, die es notwendig machen, die klinisch-wissenschaftliche Bewertung des Zusatznutzens einer neuen Therapie unter anderen Gesichtspunkten zu beurteilen, als dies für häufigere Erkrankungen möglich ist.</i></p> <p><i>Grundsätzlich stellt sich für uns die Frage, was im Säuglingsalter „patientenrelevante Endpunkte“ sind. Aus Sicht des Pädiaters sind dies das Wohlbefinden des Kindes mit weitest gehendem Fehlen von Krankheitszeichen, ein gutes Gedeihen, eine möglichst normale, altersentsprechende Entwicklung und – ein Pädiatrie-spezifischer Aspekt</i></p> | <p>den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe angenommen wird.</p> <p>In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen von 6 bis 11 Jahren bzw. 12 bis 18 Jahren auf Kinder von 6 bis &lt;12 Monate mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, <b>insbesondere vor dem Hintergrund</b> des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs <b>und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe</b> angenommen wird.</p> |

Stellungnehmer: FGM und AGAM

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <i>– die Vorbeugung von Folgeschäden, die bei unzureichender Therapie oder Risikoverhalten auftreten. Hierauf zielt aus unserer Sicht die frühe Therapie mit CFTR-Modulatoren ab, wobei es in der Natur einer neuen Therapie liegt, dass ihr Nutzen erst zeitlich verzögert beurteilt werden kann.</i> |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: FGM und AGAM

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br><br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>Anmerkung:</p> <p>Zur Feststellung der fehlenden Übertragbarkeit der Daten aus Studien mit Patienten mit identischen Mutationen, aber höherem Alter (ab 6 bzw. ab 12 Jahren) durch das IQWiG.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><i>Kommentar:</i><br/> <i>Wir widersprechen dieser Einschätzung. Ivacaftor verbessert als CFTR-Potentiator die CFTR-Kanalfunktion, welche bei CF-Patienten bereits vor Geburt eingeschränkt ist. Die Verbesserung der CFTR-Kanalfunktion ist somit ab dem frühestmöglichen Zeitpunkt möglich. Die aus der eingeschränkten CFTR-Funktion resultierenden Folgen (exemplarisch: Lunge mit Austrocknung des Atemwegepithelflüssigkeitsfilms, Mukusobstruktion, Infektion und Inflammation sowie strukturellem Lungenumbau, welche zu den klinischen Zeichen Husten, Sputum, pulmonale Exazerbation und den messbaren Einschränkungen der Lungenfunktion und Veränderungen in der bildgebenden Diagnostik führen) treten zu individuell unterschiedlichen Zeitpunkten auf, wobei noch nicht alle Faktoren hierzu bekannt sind. Daher können die Daten zur nachgewiesenen Verbesserung der CFTR-Funktion durch die CFTR-Modulation durchaus von älteren CF-Patienten auf jüngere</i></p> | <p>Insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen von 6 bis 11 Jahren bzw. 12 bis 18 Jahren auf Kinder im Alter von 6 bis &lt; 12 Monate mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, in dieser Altersgruppe angenommen wird. Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.</p> |

Stellungnehmer: FGM und AGAM

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p><i>übertragen werden. Es ist nicht davon auszugehen, dass ein Medikament, das den Basisdefekt der Erkrankung gezielt moduliert mit Nachweis der Effektivität dieser Modulation auf sekundäre Faktoren (z.B. Lungenfunktion, Exazerbationen) ab einem Alter von 6 Jahren, denselben Basisdefekt, der altersunabhängig ab Geburt bzw. Zeugung vorliegt, bei jüngeren Patienten NICHT modulieren kann. Bei Säuglingen liegt trotz der ab bzw. vor Geburt vorliegenden Einschränkung des CFTR-Kanals noch nicht das klinische Vollbild der Erkrankung vor. Jedoch ist der natürliche Verlauf der chronisch-progredienten, schließlich lebenslimitierenden Multiorganerkrankung hinreichend dokumentiert, wobei die CF-Lungenerkrankung den größten Einfluss auf den Verlauf hat.</i></p> <p><i>Säuglinge mit CF zeigen bereits Veränderungen infolge der gestörten Funktion des CFTR-Kanals (1-4). Allerdings sind diese Veränderungen mit herkömmlichen Verfahren, wie konventionellen, spirometrischen Lungenfunktionsuntersuchungen, Lebensqualitätsfragebögen oder gar Mortalität nicht oder nicht in dem für Studien üblichen Zeitraum zu adressieren. Stark invasive Untersuchungen, wie z.B. Gewebeentnahmen aus verschiedenen Organen, könnten diese frühen Veränderungen darstellen. Dieses Vorgehen ist ethisch im Rahmen von Studien jedoch nicht vertretbar, weshalb in den letzten Jahren neue Messverfahren, wie Gasauswaschverfahren zur Lungenfunktionsprüfung mit Erhebung des Lung Clearance Index (LCI) oder Magnetresonanztomografie</i></p> | <p>Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbare Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die Patientenpopulation der 6 bis &lt; 12 Monate alten Kinder und den älteren Patienten identisch. Durch eine Behandlung mit Ivacaftor wird die Funktionalität der Chlorid-Kanäle moduliert unabhängig vom Alter des Patienten.</p> |



Stellungnehmer: FGM und AGAM

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p><i>(MRT) entwickelt wurden, die das Potential haben, frühe Krankheitsveränderungen und Therapieeffekte, u.a. von CFTR-Modulatoren, aufzeigen zu können (1, 2, 4, 5).</i></p> <p><i>Darüber hinaus erscheinen aufgrund unserer wissenschaftlichen und klinischen Erfahrung nach weitere Messmethoden geeignet, die Effekte der CFTR-Modulation einzuschätzen, die in den bisherigen Studien zum Prüfpräparat Ivacaftor ebenfalls untersucht wurden. Einen besonderen Stellenwert hat hier der <b>Schweißtest</b>, da dieser untersucher- und weitestgehend altersunabhängig reagiert und in jedem Alter durchgeführt werden kann. Der Schweißtest ist der Goldstandard in der Diagnosestellung der Mukoviszidose, da er den CFTR-Funktionsdefekt aufgrund des fehlgebildeten Proteins/Salzkanals nachweist und somit ein funktioneller Parameter ist. Der Zusammenhang zwischen Schweißchlorid und klinischem Verlauf zeigt sich zudem in der Tatsache, dass pankreassuffiziente CF-Patienten, deren Verlauf typischerweise insgesamt milder ist, regelhaft geringere Schweißchloridwerte aufweisen, als CF-Patienten, die pankreasinsuffizient sind (6). Der Schweißtest reagiert zudem rasch und nachhaltig nach Beginn einer CFTR-modulierenden Therapie. Wir nutzen den Schweißtest in der Klinik zum Monitoren des Ansprechens seit Zulassung der ersten Modulatortherapie. Nach unserer klinischen Erfahrung ist eine Verbesserung des Schweißchloridwerts in weniger als 7 Tagen nach Therapiebeginn zu erwarten. Diese Veränderung hält stabil</i></p> | <p>Die Messung von Chloridwerten im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.</p> |



Stellungnehmer: FGM und AGAM

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p>&gt;24 Monate an, so dass die Studiendauer keine bestimmende Rolle spielt und davon auszugehen ist, dass der Nutzen ebenfalls länger anhält als in den hier aufgeführten z.T. zu bewertenden Studien mit kürzerer Dauer. Aufgrund dieser Erfahrung widersprechen wir auch der Bewertung des IQWiG, dass Studien mit einem Intervall von weniger als 24 Wochen grundsätzlich ungeeignet sind für die Nutzevaluation bei der Mukoviszidose. Vielmehr ist dies stark von den gewählten Parametern abhängig, die für die Evaluation herangezogen werden.</p> <p>Der Schweißchloridwert konnte durch <b>Ivacaftor als Monotherapie</b> für alle untersuchten Altersgruppen deutlich um 47-74 mmol/L gesenkt werden, wobei die Studien in den älteren Altersgruppen placebokontrolliert und verblindet erfolgten (7-10). Einige der aufgeführten Absenkungen des Schweißchlorids sind so groß, dass sie bei Patienten, deren Schweißchlorid <u>vor</u> Therapiebeginn oberhalb von 60mmol/L liegt (die damit also eine eindeutige Diagnose einer CF aufweisen), unter Therapie zu einer Reduktion des Schweißchlorids in den Bereich gesunder Personen führt. Bei diesen Verbesserungen ist von einer stark verbesserten Funktion des CFTR-Proteins auszugehen, die sich langfristig in einer reduzierten Mortalität widerspiegeln wird. Auffallend war in diesen Studien die stärkere Absenkung des Schweißchlorids in der Studie mit den jüngeren Kindern im Vergleich zu älteren Kindern (7, 10). Dies erstreckt sich nach unserer klinischen Erfahrung auch auf andere mögliche Parameter des therapeutischen Ansprechens auf</p> |                                                     |

Stellungnehmer: FGM und AGAM

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                      |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p><i>CFTR-Modulation, was darauf hinweisen könnte, dass die Effekte der CFTR-Modulation insgesamt und damit auch durch Ivacaftor bei jüngeren CF-Patienten sogar langfristig wirkungsvoller sind als bei älteren Patienten mit teils irreversiblen Organschäden.</i></p> <p><i>Ein möglichst frühes Eingreifen in das Fortschreiten dieser schweren Erberkrankung macht aus medizinischer Sicht Sinn, um strukturelle Schäden in den beteiligten Organen zu verhindern. Dies zeigt sich auch in der gut belegten Tatsache, dass eine schlechtere Lungenfunktion im Kindesalter einen wichtigen Prädiktor für eine weitere Verschlechterung im zunehmenden Alter darstellt (11, 12). BSC bei CF beinhaltet bisher ausschließlich symptomatische Therapieansätze, die den Krankheitsprogress schlechter und zu einem späteren Zeitpunkt in der Kaskade der Pathogenese adressieren als die hier zu betrachtenden CFTR-Modulatoren, die den Basisdefekt der Mukoviszidose behandeln und die daher besser als die bisherigen symptomatischen Therapieansätze geeignet sind, den Krankheitsverlauf nachhaltig zu verändern (13). Die Therapie des Basisdefekts wird daher Morbidität und Mortalität effektiver reduzieren können als die bisherige rein symptomatische Therapie. Auch krankheitsrelevante ökonomische Kosten werden durch die Therapie des Basisdefekts beeinflusst werden. So werden z.B. die in der CF-Therapie zentralen inhalativen und systemisch verabreichten Antibiotika, die einen beträchtlichen Kostenfaktor darstellen, bei Patienten benötigt, die eine chronische</i></p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> |

Stellungnehmer: FGM und AGAM

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                      |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p><i>Besiedlung mit typischen Bakterien aufzeigen. Diese chronische Besiedlung wird durch strukturelle Schäden der Lunge begünstigt, so dass frühe Therapien, die strukturelle Schädigungen verhindern oder verlangsamen können, durchaus geeignet sind, die Notwendigkeit dieser kostenintensiven Therapeutika hinauszuzögern.</i></p> <p><i>Vor diesem Hintergrund verweisen wir zudem auf das Ziel des 2016 flächendeckend in Deutschland eingeführten Neugeborenen Screenings, das die Diagnosestellung des überwiegenden Teils der CF-Patienten in den ersten 8 Lebenswochen ermöglichen soll (14). Durch das Neugeborenen Screening soll sichergestellt werden, dass die Patienten frühestmöglich Zugang zu den empfohlenen CF-typischen Therapien erhalten, damit durch eine frühzeitige, möglichst effektive Therapie, Morbidität, Mortalität und krankheitsbedingte Folgekosten reduziert werden können. Es ist in diesem Zusammenhang nicht nachvollziehbar, dass therapeutische Ansätze wie die CFTR-Modulation, die sehr viel proximaler in den Krankheitsmechanismus eingreifen als symptomatische Therapien und somit das Potential haben, diese Ziele in besonderem Maße zu beeinflussen, den jüngeren Patienten nicht zu Verfügung stehen sollen.</i></p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> |

Stellungnehmer: FGM und AGAM

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                      |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p><i>Die Selektion der Parameter, die vom IQWiG als patientenrelevant herangezogen wurden, weist methodische Probleme auf. Wie bereits erwähnt, ist die Wahl geeigneter Endpunktparameter für die Evaluation eines Zusatznutzens einer neuen Therapieform bei der Mukoviszidose hochkomplex aufgrund unterschiedlicher Genotypen und altersabhängiger Verlaufsstadien, die einen „one size fits all“-Ansatz unmöglich machen. Vielmehr müssen je nach Mutationen, Alter und wahrscheinlich auch Krankheitsstadium unterschiedliche Endpunktparameter ausgewählt werden, weshalb wir im Folgenden auf einige der in der hier zu bewertenden Prüfung oder vom IQWiG als patientenrelevant beurteilten Endpunkte näher eingehen möchten:</i></p> <p><b>1. Mortalität:</b><br/> <i>Dieser vom IQWiG als patientenrelevant eingestufte Parameter fließt – sinnvollerweise – nicht in die hier zu betrachtende Prüfung ein. Beim Parameter Mortalität handelt es sich erfreulicherweise um ein zunehmend selten vorzeitig auftretendes Ereignis bei Patienten mit Mukoviszidose (15), bei dem nur die Beobachtung über sehr lange Zeiträume überhaupt eine statistische Auswertung zulässt. Im Berichtsband des deutschen Mukoviszidoseregisters von 2018 ist für die Altersgruppe von 0-17 Jahren angegeben, dass 1% aller Todesfälle bei CF-Patienten in diese Altersgruppe fällt, der jüngste 2018 verstorbene CF-Patient war 17 Jahre alt (15). Messbare Effekte des Prüfmedikaments auf die Mortalität im Rahmen der hier</i></p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> |

Stellungnehmer: FGM und AGAM

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                    |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p>zu betrachtenden Studiendauer sind für Kinder und Jugendliche daher nicht zu erwarten; für Erwachsene jedoch auch fraglich, so dass dieser Parameter aus unserer Sicht nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.</p> <p>Stattdessen müssen hierfür Surrogatparameter herangezogen werden, bestenfalls solche, die den Basisdefekt der Mukoviszidose einschätzen und mit dem Krankheitsverlauf korrelieren, wie der Schweißtest (s. hierzu die Ausführungen oben zu Schweißtest), oder die mit dem Krankheitsverlauf korrelieren wie die Lungenfunktion, wobei hier jedoch Methoden/Parameter herangezogen werden sollten, die mit der Krankheitsprogredienz korrelieren und für das Alter des Patientenkollektivs relevant sind.</p> <p><b>2. Lungenfunktion:</b><br/>Die Surrogatvalidität des <u>FEV1</u> wird durchaus kontrovers diskutiert. Wichtige rezente Studien, die die Surrogatvalidität des FEV1 aufzeigen, wurden vom IQWiG bisher leider nicht berücksichtigt. Einerseits konnten Aaron et al. eine deutliche Korrelation von FEV1 und Mortalität demonstrieren (16). Nach Hulzebos ist ein Prädiktionsmodell, das u.a. FEV1 einbezieht, ein „starker“ Prädiktor, um die Mortalität bei Adoleszenten mit CF vorherzusagen (17). Auch ältere Untersuchungen zeigen eine hohe Relevanz des FEV1 für den Verlauf der Lungenerkrankung (18).</p> | <p>Die Endpunkte FEV1 und LCI sind nicht Gegenstand der konkreten Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnehmer: FGM und AGAM

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p><i>Andererseits ist das FEV1 jedoch für Kinder mit CF &lt;12 Jahren, zunehmend aber auch für Kinder und Jugendliche von 12 Jahren bis zum 18. Lebensjahr, sicher nachrangig, da diese Patienten mehrheitlich normale FEV1-Werte aufweisen (15). Säuglinge (und Kleinkinder) sind darüber hinaus nicht in der Lage, die forcierten Atemmanöver, die zur Erhebung des FEV1 notwendig sind, auf Kommando reproduzierbar durchzuführen, nicht zuletzt, da ihre Ausatmung viel kürzer ist als die älterer Menschen und somit per Definition höchstens FEV0.75 oder FEV0.5 verwendet werden könnten. Die Erhebung von forcierten Atemwegsflüssen bei Säuglingen durch eine Thoraxkompression (raised-volume rapid thoraco-compression method) ist nicht nur unphysiologisch, sondern es müssen auch extreme Einschränkungen vorliegen, um Werte außerhalb des weiten Normalbereichs zu erhalten. Eine Alternative stellt der sogenannte Lung Clearance Index (LCI) dar. Idem zum FEV1 wird auch eine statistisch signifikante Veränderung des LCI jedoch nicht in jedem Fall zu einer vom Patienten <u>„spürbaren“</u> Veränderung führen, im Sinne wie dies das IQWiG fordert. Die fehlende <u>„spürbare“</u> Veränderung ergibt sich aus dem generell guten Gesundheitszustand von Patienten mit Mukoviszidose in Deutschland, wie bereits oben adressiert. Dass der LCI<sub>2,5</sub> dennoch klinische Relevanz besitzt, zeigt sich jedoch darin, dass in vielen pädiatrischen CF-Zentren die Lungenfunktion von Kindern zwischen 3 und 12 Jahren zunehmend mit dem LCI<sub>2,5</sub> evaluiert wird. Wir und auch andere pädiatrische CF-Zentren nutzen</i></p> |                                                     |

Stellungnehmer: FGM und AGAM

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p><i>den LCI<sub>2,5</sub> zur Therapiesteuerung, da er sensitiver als andere Lungenfunktionsparameter bereits milde Veränderungen erfasst und eine gute Korrelation mit strukturellen Lungenveränderungen aufweist, die prognostisch bedeutsam sind und somit zu einer zu erwartenden spürbaren Veränderung im längerfristigen Verlauf des Lebens dieser Patienten führen werden (1, 2, 19, 20). Diese wissenschaftlich belastbaren Korrelationen haben dazu geführt, dass internationale Fachgesellschaften den LCI<sub>2,5</sub> als geeigneten Parameter einstufen, um den Einfluss von Interventionen auf die Lungenfunktion als zentralen Verlaufsparemeter CF-Patienten mit wenig fortgeschrittenem und/oder mildem Verlauf der Mukoviszidose in klinischen Studien zu überprüfen (21).</i></p> <p><b>3. Body-Mass-Index:</b><br/> <i>Ebenso wie für das FEV1 besteht eine starke Altersabhängigkeit des BMI mit v.a. im älteren Kleinkind- und Grundschulalter und Dank des Neugeborenen Screenings inzwischen auch bei Säuglingen und Kleinkindern zunehmend häufig auftretenden Werten im Normalbereich, so dass Verbesserungen durch neue Therapieansätze in dieser Altersgruppe zunehmend schwierig zu erzielen sind (15). Dieser Erfolg in der Therapie der vergangenen Jahre konnte jedoch lediglich durch intensivste Bemühungen mit frühzeitigem Einsatz hochkalorischer Zusatznahrung, regelmäßiger Überprüfung des Essverhaltens und ggf. entsprechender Intervention erreicht werden und wird von der Mehrzahl der</i></p> | <p>In der Studie 124 wurde die Veränderung des z-Scores sowie der Perzentilen des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen als Endpunkt erhoben. Das Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße ist für die vorliegende Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores, Perzentile), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.</p> |

Stellungnehmer: FGM und AGAM

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                        |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p><i>Patienten sowie der gesamten Familien als extrem belastend im Alltag empfunden. Es ist daher davon auszugehen, dass eine Verbesserung des BMI bzw. eine durch CFTR-Modulatoren zu erwartende Erleichterung, einen normalen BMI halten zu können, mittel- und langfristig zu einer spürbaren Verbesserung der Lebensqualität führen wird (s.g. Reduktion des „burden of treatment“).</i></p> <p><i>Insgesamt stellt der BMI im klinisch-allgemeinpädiatrischen Gebrauch auch jenseits der Mukoviszidose ein zentrales Konstrukt dar, um das Ausmaß einer Entwicklungsstörung aufgrund einer chronischen Erkrankung abschätzen zu können.</i></p> <p><b>4. Pulmonale Exazerbationen:</b><br/> <i>Verschiedene Studien stützen unsere klinischen „Erfahrungszahlen“, dass CF-Patienten &lt; 11 Jahren 0-1 Exazerbation/Jahr erleiden, da sie eine mittlere Exazerbationsfrequenz/Jahr von 4 für größere und 2 für jüngere Alterskollektive angeben, anhand derer eine Frequenz von 0-2 angenommen werden kann. Eine für die Patienten <u>spürbare</u> Verbesserung durch Intervention kann sich für diese Altersstufe daher kaum ergeben, nicht zuletzt, da die Exazerbationsfrequenz zudem extrem variabel ist (3, 22, 23). Bei Kindern &lt; 6 Jahre ist dieser Parameter zusätzlich aus anderen Gründen wenig geeignet, um ein Therapieansprechen numerisch zu erfassen: In diesem Alter</i></p> | <p>Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen.</p> |



Stellungnehmer: FGM und AGAM

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p><i>sind virale Infektionen der Atemwege auch bei gesunden Kleinkindern sehr häufig (normale Frequenz von Atemwegsinfektionen ca. 6-8/Winterhalbjahr bei gesunden Kleinkindern). Eine Reduktion dieser Episoden ist durch Einsatz von CFTR-Modulatoren aufgrund ihres biologischen Ansatzpunkts nicht zu erwarten, weshalb durch die einfache Erfassung der Anzahl der Episoden keine Veränderung zu erwarten ist. Es müssten komplexere Parameter, wie z.B. Episodendauer oder Veränderungen der Dauer des vermehrten produktiven Hustens in einer Exazerbationsepisode erfasst werden, deren genaue Identifikation jedoch ungleich schwieriger ist. Schon jetzt ist die quantitative und qualitative Erfassung von Husten bei Säuglingen und Kleinkindern schwierig, da diese sehr stark von der Einschätzung der Eltern abhängt, ob, wann und wie stark/lange ihr Kind hustet. Vielfach erleben wir im klinischen Alltag stark unterschiedliche Einschätzungen beider Elternteile eines Kindes, was die Validität der durch z.B. Fragebögen erhobenen Daten einschränkt. Auch die Erfahrung der Eltern durch z.B. den Vergleich mit gesunden Geschwisterkindern verzerrt die objektive Erfassung der Symptomatik. Eine systematische Auswertung des Hustens wäre nur durch eine kontinuierliche Aufnahme der Geräusche in Kindesnähe möglich mit anschließender Auswertung der Phasen mit Husten, jedoch ist diese Form der Überwachung über viele Wochen ethisch nicht umsetzbar.</i></p> |                                                     |

Stellungnehmer: FGM und AGAM

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                 | <p><b>5. Hospitalisierungen aufgrund pulmonaler Exazerbationen:</b></p> <p><i>Diese stellen bei Patienten &lt;18 Jahren in unserem Gesundheitssystem aufgrund der Verfügbarkeit oraler Antibiotika mit guter Wirkung Einzelfälle dar. Dies wird gestützt durch die Häufigkeitsangaben hier zu betrachtender klinischer Prüfungen, sodass statistisch eindeutige und für den Patienten <u>spürbare</u> Veränderungen bei Kindern und Jugendlichen mit CF in Deutschland zu gering sind, um in einer klinischen Prüfung einen <u>spürbaren</u> Zusatznutzen zu belegen.</i></p> <p><i>Abschließend ist anzumerken, dass bei einer seltenen Erkrankung wie CF die mutationsspezifische Rekrutierung in klinischen Studien, wie sie für die Evaluation von CFTR-Modulatoren notwendig ist, extrem aufwendig ist. Dies trifft insbesondere für die Patientengruppen mit Mutationen mit einer niedrigen Allelfrequenz zu (Patienten mit Gatingmutationen, wie sie in der Beurteilung von Ivacaftor als Monotherapie rekrutiert werden müssen), die nur bei &lt;5% aller CF-Patienten vorkommen. Die Rekrutierung einer ausreichenden Anzahl von Patienten aus diesen Gruppen, um einen statistisch signifikanten Zusatznutzen zu erheben, erscheint daher für bestimmte vom IQWiG geforderte Endpunkte nicht realistisch. Dies darf aber nicht dazu führen, dass diese Patienten</i></p> | S.O.                                                |

Stellungnehmer: FGM und AGAM

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p><i>aufgrund der Seltenheit ihrer Erkrankung schlechter gestellt werden als Patienten mit häufigeren Erkrankungen.<br/>Darüber hinaus ergibt sich zusammenfassend für die Mehrzahl der Parameter, die für eine Evaluation des Zusatznutzens herangezogen werden können, folgendes Problem, wenn es um die vom IQWiG geforderte klinische Relevanz i.S. von „spürbaren“ Veränderungen geht: die Mehrzahl der CF-Patienten in Deutschland haben erfreulicherweise aufgrund der ausgedehnten symptomatischen CF-Therapie einen Gesundheitszustand, bei dem wahrscheinlich keiner der vom IQWiG als patientenrelevant eingestuften Parameter durch eine medikamentöse Intervention eine für die Patienten „spürbare Veränderung“ induziert (15). Eine kausale Therapie des Basisdefektes ermöglicht in dieser Patientengruppe hoffentlich langfristig eine Reduktion der zeitaufwendigen, teilweise belastenden symptomatischen Therapien und damit einhergehend eine Verbesserung der Lebensqualität, die insofern für die Kinder und Jugendlichen spürbar ist, als dass sie <u>nicht</u> anders sind als ihre Alterskameraden.</i></p> <p><b>Wir empfehlen dringlich, in der Nutzenbewertung von CFTR-Modulatoren auf funktionelle Surrogatparameter zu fokussieren, wie z.B. das Ansprechen im Schweißtest, oder auch post-marketing-Analysen von Registerdaten heranzuziehen, an denen man die geringen klinischen Veränderungen bei Patienten im milden Krankheitsstadium</b></p> | <p>Die Empfehlung wird zur Kenntnis genommen, hat jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> |

Stellungnehmer: FGM und AGAM

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

## Literaturverzeichnis

1. Ramsey KA, Rosenow T, Turkovic L, Skoric B, Banton G, Adams AM, Simpson SJ, Murray C, Ranganathan SC, Stick SM, Hall GL, Arest CF. Lung Clearance Index and Structural Lung Disease on Computed Tomography in Early Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:60-67.
2. Stahl M, Wielputz MO, Graeber SY, Joachim C, Sommerburg O, Kauczor HU, Puderbach M, Eichinger M, Mall MA. Comparison of Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:349-359.
3. Stahl M, Wielputz MO, Ricklefs I, Dopfer C, Barth S, Schlegtendal A, Graeber SY, Sommerburg O, Diekmann G, Husing J, Koerner-Rettberg C, Nahrlich L, Dittrich AM, Kopp MV, Mall MA. Preventive Inhalation of Hypertonic Saline in Infants with Cystic Fibrosis (PRESIS). A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1238-1248.
4. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros* 2016;15:147-157.
5. Hoo AF, Thia LP, Nguyen TT, Bush A, Chudleigh J, Lum S, Ahmed D, Lynn IB, Carr SB, Chavasse RJ, Costeloe KL, Price J, Shankar A, Wallis C, Wyatt HA, Wade A, Stocks J. Lung function is abnormal in 3-month-old infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Thorax* 2012;67:874-881.
6. Davis PB, Schluchter MD, Konstan MW. Relation of sweat chloride concentration to severity of lung disease in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:204-209.
7. Davies JC, Cunningham S, Harris WT, Lapey A, Regelman WE, Sawicki GS, Southern KW, Robertson S, Green Y, Cooke J, Rosenfeld M, Group KS. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2016;4:107-115.
8. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, Mainz JG, Rodriguez S, Li H, Yen K, Ordonez CL, Ahrens R, Group VXS. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1219-1225.
9. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordonez C, Elborn JS, Group VXS. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011;365:1663-1672.
10. Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, Wang LT, McKee C, Campbell D, Tian S, Schneider J, Cunningham S, Davies JC, group As. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med* 2018;6:545-553.
11. Hardaker KM, Panda H, Hulme K, Wong A, Coward E, Cooper P, Fitzgerald DA, Pandit C, Towns S, Selvadurai H, Robinson PD. Abnormal preschool Lung Clearance Index (LCI) reflects clinical status and predicts lower spirometry later in childhood in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2019;18:721-727.
12. van Horck M, van de Kant K, Winkens B, Wesseling G, Gulmans V, Hendriks H, van der Grinten C, Jobsis Q, Dompeling E. Risk factors for lung disease progression in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2018;51.
13. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodkova P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge

- S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 2018;17:153-178.
14. Pressemitteilung des G-BA: Screening auf Mukoviszidose für Neugeborene beschlossen (20 Aug 2015) <https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/585/>.
  15. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. German Cystic Fibrosis - Registry Annual Report 2019. p. [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/annual\\_report\\_2018.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/annual_report_2018.pdf).
  16. Aaron SD, Stephenson AL, Cameron DW, Whitmore GA. A statistical model to predict one-year risk of death in patients with cystic fibrosis. *J Clin Epidemiol* 2015;68:1336-1345.
  17. Hulzebos EH, Bomhof-Roordink H, van de Weert-van Leeuwen PB, Twisk JW, Arets HG, van der Ent CK, Takken T. Prediction of mortality in adolescents with cystic fibrosis. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46:2047-2052.
  18. VanDevanter DR, Wagener JS, Pasta DJ, Elkin E, Jacobs JR, Morgan WJ, Konstan MW. Pulmonary outcome prediction (POP) tools for cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:1156-1166.
  19. Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2003;22:972-979.
  20. Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Webster H, Davis M, Johnson RC, Jensen R, Pizarro ME, Kane M, Clem CC, Schornick L, Subbarao P, Ratjen FA. Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1216-1225.
  21. Kent L, Reix P, Innes JA, Zielen S, Le Bourgeois M, Braggion C, Lever S, Arets HG, Brownlee K, Bradley JM, Bayfield K, O'Neill K, Savi D, Bilton D, Lindblad A, Davies JC, Sermet I, De Boeck K, European Cystic Fibrosis Society Clinical Trial Network Standardisation C. Lung clearance index: evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2014;13:123-138.
  22. Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, McNamara S, Johnson R, Kronmal R, Davis SD. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:2269-2277.
  23. Rubin JL, Thayer S, Watkins A, Wagener JS, Hodgkins PS, Schechter MS. Frequency and costs of pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis in the United States. *Curr Med Res Opin* 2017;33:667-674.

### 5.3 Stellungnahme des BPI

|                   |                                                    |
|-------------------|----------------------------------------------------|
| Datum             | 02.04.2020                                         |
| Stellungnahme zu  | Ivacaftor / Kalydeco®                              |
| Stellungnahme von | Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

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



Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>sätzen führen diese Arzneimittel dazu, dass die Patienten tatsächlich erstmals „weniger“ Mukoviszidose haben.</p> <p>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. Insgesamt gibt es knapp 350 krankheitsverursachende Mutationen.</p> <p>Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers, durch besonders aufwändig durchzuführende Studien bei kleinen Kindern den Patientennutzen der CFTR-Modulation mit ihrem „präventiven“ Aspekt zu optimieren, so dass es im Idealfall bei diesen Patienten im weiteren Verlauf gar nicht mehr zu fortgeschrittenen Erkrankungserscheinungen kommt, ist konsequent.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><u>Evidenztransfer akzeptieren</u></p> <p>Das IQWiG akzeptiert zwar grundsätzlich den Ansatz des pU, Studienergebnisse von älteren Patienten auf die für die Nutzenbewertung relevante Population zu übertragen, hält allerdings die konkrete Umsetzung für nicht geeignet. Der Ansatz des pU, auf Basis der Ergebnisse aus den Studien VX12-770-111, VX08-770-102 und VX08-770-103 mit Patienten ab 6 Jahren die Ergebnisse auf die Zielpopulation der Kinder von 6 bis &lt; 12 Monaten zu übertragen mit dem Ziel, den Zusatznutzen von</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen von 6 bis 11 Jahren bzw. 12 bis 18 Jahren auf Kinder von 6 bis &lt; 12 Monate mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe angenommen wird.</p> |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>älteren Patienten derselben Mutationen auf die Kinder von 6 bis &lt; 12 Monaten zu übertragen, wird vom IQWiG nicht akzeptiert.</p> <p>Dies verwundert umso mehr, hatte der G-BA erst im kürzlichen Beschluss vom 20.02.2020 zu Ivacaftor bei 1-2 jährigen Patienten einen Evidenztransfer als gerechtfertigt angesehen und wie folgt begründet:</p> <p><i>„Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die Kinder von 12 – &lt; 24 Monaten mit diversen Gating-Mutationen sind auch für den G-BA ausschlaggebend für einen Evidenztransfer. Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbare Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die Patientenpopulation der 12 bis &lt; 24 Monate alten Kinder und den älteren Patienten identisch. Durch eine Behandlung mit Ivacaftor wird die Funktionalität der Chlorid-Kanäle moduliert unabhängig vom Alter des Patienten.</i></p> <p><i>Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose noch relativ wenige Symptome aufweisen.“</i><br/>(Tragende Gründe zum Beschluss der Nutzenbewertung von Ivacaftor; 20.02.2020)</p> <p>Für den BPI ist es nicht nachvollziehbar, warum diese Rationale bei einem noch jüngeren Patientenkollektiv, nämlich 6 bis &lt; 12 Monate alten Kleinkindern, nicht mehr Stand halten sollte.</p> |                                                     |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Das IQWiG merkt an, dass es die vorliegenden 8-Wochen-Daten der Studie VX12-770-111 für die Bewertung nicht akzeptiert, da der Beobachtungszeitraum zu kurz sei.</p> <p>Der BPI ist der Auffassung, dass die Studienevidenz auch hinsichtlich der 8-Wochen-Daten konsequent berücksichtigt werden sollte, da sie im vorliegenden Anwendungsgebiet die einzig randomisierte klinische Studie ist; auch war sie die Basis für die positive Zulassungsentscheidung der europäischen Zulassungsbehörde EMA.</p> <p>Trotz der Kürze der Dauer konnten überzeugende Ergebnisse bezogen auf Wirksamkeit und Sicherheit gezeigt werden.</p> <p>Auch wenn im Einzelnen ggf. nicht für aus Sicht des IQWiG wünschenswerten Parameter in den Studien immer vergleichende Daten zur Verfügung stehen, so bedeutet dies nicht, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der älteren Patienten auf die Zielpopulation völlig unmöglich ist. Denn bezüglich des Wirkmechanismus, des Erscheinungsbilds der Erkrankung sowie der Wirksamkeit und Sicherheit ist eine hinreichende Vergleichbarkeit gegeben.</p> | <p>Die Effekte einer Ivacaftor-Behandlung bei Patienten ab 6 Jahren mit diversen nicht-G551D Gating-Mutationen<sup>14</sup> wurde in einer 8-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten Cross-over Studie (111) untersucht. [...]</p> <p>Da die 8-wöchige Studiendauer zur Beurteilung der Nachhaltigkeit patientenrelevanter Endpunkte zu kurz ist, werden die Feststellungen der Zulassungsbehörde EMA<sup>15</sup> berücksichtigt, in denen von einer hinreichenden Übereinstimmung der Daten zwischen Woche 8 in Studie 111 und Woche 24 in den Studien 102 und 103 ausgegangen wird.</p> |
| <u>Besonderheiten der Orphan-Situation angemessen würdigen</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

<sup>14</sup> G178R, S549N, S549R, G551S, G970R (nicht zugelassen), G1244E, S1251N, S1255P, G1349D.

<sup>15</sup> Assessment Report; EMEA/H/C/002494/II/0009 vom 26. Juni 2014

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Auch wenn durch das Überschreiten der Umsatzschwelle eine Neubewertung der Zusatznutzens erfolgt, so ändert sich an dem therapeutischen Wert nichts; dies betonte auch nochmal der Patientenvertreter in der erst kürzlich stattgefundenen mündlichen Anhörung zu Ivacaftor vom 7. Januar 2020. Auch bleibt der Status eines Orphan Drugs für Ivacaftor erhalten.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                          |
| <p><u>Ergänzende Evidenz aus der täglichen Anwendung berücksichtigen</u></p> <p>Auch mit Blick auf das Thema „anwendungsbegleitende Datenerhebung“ ist darauf hinzuweisen, dass aufgrund der mehrjährigen Marktverfügbarkeit ergänzende Evidenz aus der täglichen Anwendung zur Verfügung steht und im Dossier erwähnt wurde.</p> <p>So liegen für die Monotherapie Daten aus einer mit der Europäischen Arzneimittelagentur EMA abgestimmten Langzeitbeobachtungsstudie mit Registerdaten aus den USA und UK vor.</p> <p>Diese bestätigen nicht nur die beschriebene Risikoreduktion für pulmonale Exazerbationen, sondern liefern auch erste Hinweise auf Vorteile der Ivacaftorthherapie in Bezug auf Überleben und der Notwendigkeit von Organtransplantation.</p> <p>Insgesamt enthalten diese Daten somit weitere Belege für patientenrelevante Vorteile der Therapie mit Ivacaftor, die</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> |

Stellungnehmer: BPI

| Allgemeine Anmerkung                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| vermutlich umso größer ausfallen, je früher mit der kausalen Therapie begonnen wird. |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

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

## Literaturverzeichnis

#### 5.4 Stellungnahme des vfa

|                   |                                                                                                                                       |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 6.4.2020                                                                                                                              |
| Stellungnahme zu  | Ivacaftor (Kalydeco®)                                                                                                                 |
| Stellungnahme von | vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.<br>Hausvogteiplatz 13<br>10117 Berlin<br>Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner |



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. März 2019 eine Nutzenbewertung zum Orphan Drug Ivacaftor (Kalydeco®) von Vertex Pharmaceuticals veröffentlicht, die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellt wurde.</p> <p>Die Nutzenbewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet zur Behandlung von Säuglingen ab 6 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose), die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Best-Supportive-Care fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Sowohl die vorgelegte zulassungsbegründete einarmige Studie wie auch den Evidenztransfer anhand drei randomisierter Studien zu älteren Patienten stuft das IQWiG als nicht verwertbar ein.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p><b>Anerkennung des Evidenztransfers steht im Widerspruch zur Bewertungspraxis des G-BA und zur Feststellung der Zulassungsbehörde</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                    |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Bei dem zu bewertenden Anwendungsgebiet der Kinder mit zystischer Fibrose im Alter zwischen 6 bis 12 Monate handelt es sich augenfällig um eine besondere Therapiesituation, die spezifische Voraussetzungen an die Durchführung von klinischen Studien aufweist. In der Nutzenbewertung werden jedoch weder die Besonderheiten der vorliegenden seltenen Erkrankung noch die Besonderheiten eines Kinderarzneimittels berücksichtigt. Die Bewertung des IQWiG steht dabei im Widerspruch zu der Bewertungspraxis des G-B, das erst kürzlich, im Gegensatz zum IQWiG, für die Kinderpopulationen ab 12 Monaten bei Ivacaftor einen Zusatznutzen auf Basis eines Evidenztransfers aus älteren Populationen (<i>„vor dem Hintergrund des vergleichbaren Krankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien“</i>) anerkannt hat (siehe tragende Gründe zum Beschluss des G-BA zu Ivacaftor (Zystische Fibrose, Patienten 12 - &lt; 24 Monate) vom 20.02.2020).</p> <p>Die Nutzenbewertung konterkariert zugleich die Feststellung der Zulassungsbehörde, die von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse zu älteren Patienten auf die Patienten zwischen 6 bis 12 Monaten ausgeht. Insb. steht das Vorgehen des IQWiG im Widerspruch zur Intention des Gesetzgebers im AM-VSG, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen.</p> | <p>In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen von 6 bis 11 Jahren bzw. 12 bis 18 Jahren auf Kinder von 6 bis &lt; 12 Monate mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Krankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe angenommen wird.</p> |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

## **Literatur:**

## 5.5 Stellungnahme der BIO Deutschland e.V.

|                   |                                          |
|-------------------|------------------------------------------|
| Datum             | 06.02.2020                               |
| Stellungnahme zu  | Ivacaftor / Kalydeco® (6 bis <12 Monate) |
| Stellungnahme von | BIO Deutschland e. V.                    |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmender: BIO Deutschland

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <p>Zystische Fibrose (CF; Mukoviszidose) ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen der kaukasischen Bevölkerung, mit ca. 6.000 Betroffenen in Deutschland und damit als seltene Erkrankung anerkannt.</p> <p>Zugrunde liegt der Erkrankung ein genetischer Defekt im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Folge ist ein fehlerhafter Transport von Chlorid durch die Zellmembran, was zu einer Dehydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms in wichtigen Organen führt. Eine typische Manifestation findet sich in der Entzündung und häufigen Infektion der Lunge, welche über die Jahre zur erheblichen Einschränkung des Lungenvolumens und der Lungenfunktion führt. Bereits im sehr jungen Kindesalter liegen strukturelle und irreversible Veränderungen der Lunge vor, welche sich im Krankheitsverlauf manifestieren.</p> <p>In der Nutzenbewertung steht eine Indikationserweiterung von Kalydeco mit dem Wirkstoff Ivacaftor vorliegend für Klasse III Gating-Mutationen G551D, G551S, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N oder S549R zur Anwendung bei Kindern im Alter von 6 bis &lt;12 Monate zwischen 5 kg und weniger als 25 kg Körpergewicht. Damit erweitert der pharmazeutische Unternehmer die Anwendbarkeit von Kalydeco® für Kleinkinder und Säuglinge ab 6 Monaten. Er nähert sich dabei dem Ziel, die Lücke zum Neugeborenen-Screening immer weiter zu schließen</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmender: BIO Deutschland

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>und somit Patienten mit CF frühestmöglich mit einer kausalen Therapie behandeln zu können.</p> <p>Ivacaftor, welches die Funktionsfähigkeit der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteinkanäle verbessert, ist abgestimmt auf Patienten, die durch einen CFTR-Defekt daran leiden, dass die CFTR-Proteine in zu geringer Menge exprimiert werden. Durch die Bestimmung der genauen Mutationen im CFTR-Gen erfolgt bei der Behandlung mit Ivacaftor eine personalisierte Therapie, die bei Betrachtung der einzelnen Mutationen der Mukoviszidose als seltenen Erkrankungen in den Subpopulationen im „Ultra Orphan“ Bereich zu verorten ist. In Europa besitzen lediglich rd. 4% aller Mukoviszidose-Patienten eine sogenannte „Gating Mutation“. Für die vorliegende Indikationserweiterung bietet das pharmazeutische Unternehmen erstmals eine kausale Therapie für diese Patientenpopulation an.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><u>Evidenztransfer</u></p> <p>Die besondere Herausforderung bei der Versorgung von Kleinkindern (hier 6 - &lt;12 Monate) ist eine Generierung reproduzierbarer Ergebnisse. Daher wurden für diese Patientengruppe keine randomisierten klinischen Studien mit verfügbaren Ergebnissen gefunden. Solche Studien sind gerade bei seltenen Erkrankungen mit komplexem Krankheitsbild fast nicht durchführbar. Das bestätigt auch die Europäische</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen von 6 bis 11 Jahren bzw. 12 bis 18 Jahren auf Kinder von 6 bis &lt; 12 Monate mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Krankheitsbildes, des progredienten Verlaufs und den</p> |

Stellungnehmender: BIO Deutschland

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Arzneimittelagentur (EMA) im Rahmen der Zulassung für Kleinkinder unter 6 Jahren. Sie stellte klar, dass bei diesen sehr jungen Patienten der Fokus der Studien auf der Sicherheit der Anwendung liegen muss; die Wirksamkeit könnte aus bereits vorhandenen Studien mit älteren Patienten extrapoliert werden.</p> <p>Der Nutznachweis kann deshalb zum Teil nur im Wege eines Evidenztransfers erfolgen. Der pharmazeutische Unternehmer hat die 1-armige Studie VX15- 770-124 vorgelegt, in der die Kleinkinder über 24 Wochen (in Part B) zusätzlich zur Basistherapie mit Ivacaftor behandelt wurden. Damit wurden die Studien mit älteren Patienten (6-11 und ab 12 Jahre) in Relation gesetzt. Dieser Evidenztransfer ist aus mehreren Gründen angemessen und geboten.</p> <p>Zunächst handelt es sich bei der Mukoviszidose um eine <i>angeborene</i> Stoffwechselerkrankung. Bei Kleinkindern manifestiert sich die Erkrankung zunächst weniger anhand pulmonaler Symptome, sondern vielmehr an Pankreasdysfunktionen und einem schlechten Ernährungsstatus. Im Gastrointestinaltrakt führt die bei Mukoviszidose verminderte Chloridsekretion zu einer sekundären Wasserretention. Damit einhergehende Erkrankungen sowie Dystrophien führen oft zu unzureichender Nahrungsaufnahme gepaart mit einem bei Mukoviszidose erhöhten Energieverbrauch. Pulmonale Symptome manifestieren sich erst später. Sie sind aber schon vorhanden. Bereits bei Säuglingen, die im Neugeborenen Screening in den ersten Lebenswochen diagnostiziert wurden, findet man pulmonale Veränderungen im Sinne von Entzündung, von Mucus-Obstruktion</p> | <p>Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe angenommen wird.</p> <p>Zudem wird auf die ausführlichere Kommentierung aus S. 46-49 verwiesen.</p> |



Stellungnehmender: BIO Deutschland

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>und von strukturellen Lungenveränderungen. Diese Veränderungen sind initial reversibel, entwickeln sich aber in den ersten Lebensjahren – also bis zum Alter von sechs Jahren – teilweise zu irreversiblen Bronchiektasen. Wenn ein Kind eine Bronchiektase hat, ist dies auch mit einer kausalen Therapie nicht mehr rückgängig zu machen. Insofern ist der Verweis in der IQWiG-Nutzenbewertung auf den progredienten Verlauf richtig. Richtig ist aber auch, dass es bereits bei Säuglingen und Kleinkindern darauf ankommt, diese ersten Veränderungen kausal zu behandeln, um die Manifestation von Bronchiektasen möglichst zu verhindern. Das wurde ebenso im Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung bei Lumacaftor/Isacaftor (Orkambi®) für die Patienten 2-5 Jahre sowie Patienten ab 6 Jahre und im Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung bei Ivacaftor (Kalydeco®) für die Patienten 12 -24 Monate festgestellt. Der derzeitige Behandlungsansatz <i>best supportive care</i> (BSC) kann nur symptomatisch behandeln.</p> <p>Die Begründung in der IQWiG-Nutzenbewertung gerade der progrediente Verlauf der Erkrankung erlaube keinen Evidenztransfer ist nicht nachvollziehbar. Wenn eine Evidenz schon bei wesentlich stärker geschädigten Patienten gezeigt werden kann, die Therapie unstrittig die kausale Ursache der Erkrankung angeht und aufgrund des Alters die Generierung reproduzierbarer Ergebnisse nicht aussagekräftig möglich ist, würde diese Aussage bedeuten, dass ein Nutznachweis unmöglich erfolgen kann.</p> |                                                     |

Stellungnehmender: BIO Deutschland

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

Stellungnehmender: BIO Deutschland

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

Stellungnehmender: BIO Deutschland

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| <p><i>einzusetzen, um eben die Auswirkungen des Ionentransportdefektes schon primär zu verhindern und nicht erst, wie wir es jetzt mit den symptomatischen Therapien tun, die ja alle zusätzlich auch in den Studien zum Einsatz gekommen sind, auf die Auswirkungen auf Ernährung, auf Schleim in der Lunge und all diese anderen Dinge weiter achten zu müssen. Insofern ist es ganz klar: Nicht nur die Patienten, sondern auch wir Behandler träumen davon, dass es sichere und gut wirksame Medikamente auch schon für ganz junge Kinder gibt. ...“</i></p> <p>Im Weiteren ist aus der Dossierbewertung des IQWiG nicht ersichtlich, weshalb der Krankheitsmechanismus (vgl. oben) bei Kleinkindern ein anderer sein soll als bei Patienten ab 6 Jahren. Es bleibt bei einer Erkrankung, die auf einem genetischen Defektes im CFTR-Gen beruht und dessen Folge ein fehlerhafter Transport von Chloridionen durch die Zellmembran ist. Dies führt zu einer Dehydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms in wichtigen Organen, sprich Einschränkung von Organfunktionen, wie Lunge, Leber, Pankreas und letztlich zum Organversagen. Ivacaftor greift anders als alle sonst in diesem Anwendungsgebiet zugelassenen rein symptomatischen Therapien an der Ursache der Erkrankung an und modifiziert damit den Krankheitsverlauf. Daran ändert auch das Alter der Patienten nichts.</p> |                                                                     |
| <p><u>Effekte zu betrachteten Endpunkten</u></p> <p>Zu der Feststellung in der Nutzenbewertung, dass zu den betrachteten Endpunkten keine Effekte (weder zum Nachteil noch</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Siehe Kommentierung zum Evidenztransfer weiter oben (S.116).</p> |

Stellungnehmender: BIO Deutschland

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>zum Vorteil) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) gezeigt wurden, erlauben wir uns folgendes festzuhalten:</p> <p>Die Dossierbewertung des IQWiG stellt ja gerade selbst fest, dass sich viele Symptome der Mukoviszidose erst in einem späteren Alter manifestieren, auch wenn deren Grundlagen früher, nämlich teils bereits in utero gelegt werden. Aber erst die Manifestation der Symptome erlaubt es, Effekte der Therapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu zeigen.</p> <p>Hinzu kommt, dass die Behandlung mit Ivacaftor zusätzlich zum BSC erfolgte. Einen Effekt in dieser Konstellation zu zeigen, ist nahezu unmöglich. Daher verfolgt das pharmazeutische Unternehmen, wie auch die europäische Zulassungsbehörde, den logischen Ansatz des Evidenztransfers.</p> <p>Zudem sind Kleinkinder im Alter von 6 - &lt;12 Monaten im Rahmen ihrer rasanten Entwicklung vielen Veränderungen ihres Körpers ausgesetzt, was die Zuordnung von Effekten zusätzlich erschweren kann und zur Verfälschung nicht anhand von Markern messbarer Ergebnisse führt. Zum Thema messbare Veränderungen verweisen wir auf die Diskussion zu LCI und BMI in vorherigen Verfahren.</p> <p>Das bestätigten auch die Experten in vergangenen Anhörungen (u. a. siehe Zitate oben).</p> <p>Zusammenfassend bleibt hervorzuheben, dass bei einem progredientem Krankheitsverlauf eine frühe Bekämpfung der Ursachen unumgänglich bleibt (siehe hierzu auch die Begründung</p> |                                                     |

Stellungnehmender: BIO Deutschland

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>für die Einführung eines erweiterten Neugeborenen Screenings durch den G-BA).</p> <p>Damit sind die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer des Zusatznutzens von älteren Populationen auf die vorliegenden jüngeren Populationen gegeben, da</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ es sich bei CF um eine genetische Erkrankung handelt;</li><li>➤ der Krankheitsverlauf, sprich die Progression, bekannt ist</li><li>➤ und das Dosis-Wirksamkeitsverhältnis in Studien geprüft und gewichtsabhängig angepasst wurde.</li></ul> |                                                     |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BIO

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

## Literaturverzeichnis



## 5.6 Stellungnahme der AG Mukoviszidose, Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum             | 05. April 2020                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Stellungnahme zu  | Ivacaftor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Stellungnahme von | <p><i>Dr. med. Jutta Hammermann</i></p> <p>- Oberärztin –</p> <p>Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin<br/>Allergologie, Pädiatrische Pneumologie und<br/>Palliativmedizin</p> <p>UniversitätsMukoviszidoseCentrum „Christiane Herzog“<br/>Universitätsklinikum Carl Gustav Carus<br/>Technische Universität Dresden<br/>Fetscherstr. 74, 01307 Dresden<br/><a href="mailto:Jutta.hammermann@universitätsklinikum-dresden.de">Jutta.hammermann@universitätsklinikum-dresden.de</a></p> <p>Für die Arbeitsgemeinschaft Mukoviszidose<br/>Der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)</p> |

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Dr. Jutta Hammermann (AG Mukoviszidose der GPP)

|                      |                                                     |
|----------------------|-----------------------------------------------------|
| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|-----------------------------------------------------|

Diese Stellungnahme zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivakaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care (BSC) bei Kindern in der Altersgruppe von 6 bis 12 Monaten mit einem Körpergewicht  $\geq 5$  kg und dem Nachweis einer der Gating-Mutationen (Klasse III) G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R im Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR).Gen wurde verfasst aus der AG Mukoviszidose der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), stellvertretend für die Gesellschaft.

Vorab möchte ich darauf hinweisen, dass für die Nutzungsbewertung natürlich eine kritische Beurteilung von Wirkung, Nutzen und Therapiekosten erfolgen muss und dass doppelt-blind Placebo-kontrollierte Studien hierzu wünschenswert wären. Leider ist dies anhand der Seltenheit der Mutationen (in Deutschland  $<2\%$  der Patienten in allen Altersgruppen) bereits schwierig, hinzu kommt das geeignete Zielparameter aufgrund der Alters der Patienten schwer definierbar sind. Daher muss in dieser Altersgruppe auch auf Erfahrungen und Studienergebnisse aus anderen Altersgruppen, sowie das Verständnis pathophysiologischer Grundmechanismen und Wirkungsweise von Ivakaftor zurückgegriffen werden.

Stellvertretend für die GPP widerspreche ich hiermit dem Gutachten des IQWiG, das Ivacaftor keinen Zusatznutzen in der o.g. Altersgruppe zuspricht. Im folgenden möchte ich hierzu einige Punkte aufgreifen.

Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Dr. Jutta Hammermann (AG Mukoviszidose der GPP)

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Bewertung durch die herangezogenen Sachverständigen:</p> <p>Aus dem Dossier des IQWiG geht die Bewertung der o.g. Sachverständigen aus dem medizinischen und Patienten-Bereich nicht hervor, bzw. es wird nicht dargestellt, ob diese zu den selben Schlussfolgerungen wie das IQWiG gekommen sind und welche Beurteilungen Sie haben einfließen lassen.</p>                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>Allgemeine Bewertung zur Bewertung von Studienergebnissen aus anderen Altersgruppen:</p> <p>Ivacaftor behandelt den Basisdefekt am CFTR-Kanal bei Mukoviszidose, der altersunabhängig den progredienten Verlauf der Erkrankung an unterschiedlichen Organen zur Folge hat. Dies ist hinreichend in Studien belegt. Ein Medikament das den Basisdefekt einer Erkrankung moduliert, tut dies unabhängig vom Alter des Patienten von der Geburt bis zum Tod, mit dem Unterschied, das durch eine möglichst frühe Intervention irreversible Organschäden verzögert oder sogar behoben werden können.</p> | <p>Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbte Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die Patientenpopulation der 6 bis &lt; 12 Monate alten Kinder und den älteren Patienten identisch. Durch eine Behandlung mit Ivacaftor wird die Funktionalität der Chlorid-Kanäle moduliert unabhängig vom Alter des Patienten.</p> |

Stellungnehmer: Dr. Jutta Hammermann (AG Mukoviszidose der GPP)

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <p>Die klinische Manifestation der Veränderungen durch den CFTR-Kanal-Defekt ist zwar in dem frühen Alter bis zum ersten Geburtstag nicht mit der eines jugendlichen CF-Patienten zu vergleichen, da die Organschädigungen noch gering sind, aber dennoch vorhanden. Konventionelle Meßparameter wie Spirometrie, Röntgen-Thorax, Lebensqualität-Fragebögen oder Morbiditäts- und Mortalität-Abfragen eignen sich in dieser Altersgruppe nicht zur Verlaufsdagnostik. Invasive Untersuchungen - womöglich in regelmäßigen Abständen - wie z.B. Bronchoskopien mit Entnahme von Gewebeproben, sind ethisch nicht vertretbar. Methoden wie die Messung des LungClearanceIndex oder sensible MRT-Verfahren zur Bildgebung können frühe Krankheitsveränderungen aufzeigen, stehen aber noch nicht in der Breite in der klinischen Routine zur Verfügung.</p> |                                                     |

Stellungnehmer: Dr. Jutta Hammermann (AG Mukoviszidose der GPP)

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Speziell in der Altersgruppe der 0 - 2jährigen sind die Längen- und Gewichtsentwicklung und der BodyMassIndex (BMI) wichtige Einflussfaktoren auf die spätere Lungenerkrankung, eine Verbesserung/Stabilisierung in diesem Bereich hat nicht zwingend sofort klinische Veränderungen zur Folge. Eine Verbesserung der gastrointestinalen Veränderungen durch den CFTR-Defekt zeigt sich auch in den Veränderungen der Pankreasenzyme Lipase, Amylase und IRT unter der Therapie. Aus dem klinischen Alltag ist bekannt, dass die Pankreas-Enzymsubstituion bei einigen Patienten unter Therapie mit Ivacaftor deutlich reduziert oder sogar beendet werden konnte.</p> | <p>In der Studie 124 wurde die Veränderung des z-Scores sowie der Perzentilen des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen als Endpunkt erhoben.</p> <p>Das Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße ist für die vorliegende Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores, Perzentile), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.</p> |
| <p>Der Schweißtest konnte in den angegebenen Studien signifikant gesenkt werden und stellt somit ebenfalls einen altersunabhängigen Parameter dar, der die Wirksamkeit dokumentiert, eb</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>Die Messung von Chloridwerten im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.</p>                                                                                                                                                                                                                               |

Das IQWiG weist in seinem Dossier mehrfach darauf hin, dass es sich bei der Mukoviszidose um eine progrediente und im Ausmaß der zunehmenden Organschädigungen nicht mehr reversible Erkrankung handelt. CFTR-Modulatoren wie Ivacaftor könne diesen Progress nur verlangsamen. Insofern macht es natürlich medizinisch Sinn mit der Therapie zu beginnen, bevor schwere Organschäden manifestiert sind. Außer den CFTR-Modulatoren stehen bislang im Rahmen der BSC nur symptomatische Maßnahmen zur Verfügung. Dementsprechend eignet sich eine Modulator-Therapie des Basisdefektes natürlich deutlich besser zur nachhaltigen Verringerung von Morbidität und Mortalität, die deutlich nach dem Behandlungszeitraum, über welchen hier verhandelt wird, zum tragen kommt.

Das 2016 auch in Deutschland eingeführte Neugeborenencreening auf Mukoviszidose hat das Ziel möglichst früh in den ersten Lebenswochen die Patienten mit Mukoviszidose zu delektieren, um über eine frühe effektive Therapie präventiv den Krankheitsprogress zu verringern. Mit Ivacaftor steht hier ein effektives Medikament in der entsprechenden Patientengruppe zur Verfügung und es ist nicht nachvollziehbar, warum es erst eingesetzt werden sollte, wenn messbare Organveränderungen vorliegen

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



Stellungnehmer: Dr. Jutta Hammermann (AG Mukoviszidose der GPP)

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Die Therapiekosten für Ivakaftor sind hoch, allerdings können durch die frühzeitige Anwendung Therapiekosten in anderen Bereichen der CF-Therapie, welche sich mit fortschreitendem Krankheitsprogress ergeben eingespart werden und die Teilhabe am täglichen Leben und Erwerbsfähigkeit der Patienten wird verbessert und länger erhalten. | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. |

Stellungnehmer: Dr. Jutta Hammermann (AG Mukoviszidose der GPP)

| Allgemeine Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Zusammenfassung:</b></p> <p>Eine kritische Diskussion der Studiendaten durch das IQWiG ist nachvollziehbar, nichts desto trotz muss ich der abschließenden Bewertung „Zusatznutzen nicht belegt“ widersprechen. Die klinischen Verbesserungen durch den Einsatz von Ivacaftor bei Patienten mit Gating-Mutationen zeigt in den zugelassenen Altersgruppen beeindruckende Verbesserungen und es ist klar zu erwarten, dass die Veränderungen physiologisch auf die Altersgruppe unter 1 Jahr übertragbar ist. Der Zusatznutzen für die Altersgruppe 12-24 Monate wurde vom GBA bereits bestätigt, die Gründe können für die o.g. Altersgruppe ohne Einschränkung übernommen werden. Der klinische Effekt ist zu Beginn am ehesten durch das verbesserte Gedeihen, mit verbesserter Längen- und Gewichtsentwicklung zu erwarten, was aber eine wichtige Voraussetzung für Lebensqualität, Lungenfunktionserhalt und Lebenserwartung darstellt.</p> <p>Ich empfehle dem GBA auch im Namen der GPP der Dossierbewertung des IQWiG nicht zu folgen.</p> | <p>Insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen von 6 bis 11 Jahren bzw. 12 bis 18 Jahren auf Kinder im Alter von 6 bis &lt; 12 Monate mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, in dieser Altersgruppe angenommen wird. Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.</p> |



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GPP

| Seite,<br>Zeile                  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abschnitt 2.1<br>Ergebnisse S.3: | <p>Anmerkung: RCT's mit einer Mindestdauer von 24 Wochen (Wie bereits in der Einleitung angesprochen, ist es in der angegebenen Altersgruppe und aufgrund der niedrigen Patientenzahl kaum möglich entsprechende Studien durchzuführen - 24 Wochen umfasst ja letztendlich den kompletten Zulassungszeitraum. Derzeit werden viele neue Parameter als mögliche Endpunkte solche Studien evaluiert, der routinemäßige Einsatz in dieser Altersgruppe ist jedoch noch nicht flächendeckend durchführbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Da RCTs über 24 Wochen in der Altersgruppe von 6-12 Monaten mit ausreichender Probandenzahl kaum durchführbar sind, muss auf Anwendungs- und Registerdaten zurückgegriffen werden und Daten aus anderen Altersgruppen müssen übernommen werden.</p> | <p>In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen von 6 bis 11 Jahren bzw. 12 bis 18 Jahren auf Kinder von 6 bis &lt; 12 Monate mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, <b>insbesondere vor dem Hintergrund</b> des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und <b>den Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien</b> in dieser Altersgruppe angenommen wird.</p> |

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                          |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Abschnitt<br/>2.1.S.4</p> | <p>Anmerkung:</p> <p>Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Angegeben wird die Studie VX15-770-124, das IQWiG bemängelt die fehlende Angabe von Vergleichsstudien, diese liegen jedoch nicht mit entsprechenden Endpunkten vor, so dass hier allenfalls auf Registerdaten zu einem anderen Zeitpunkt erhoben zur Längen- und Gewichtsentwicklung zurückgegriffen werden kann, was aufgrund der kleinen Patientenzahl ebenfalls schwierig ist. Dementsprechend sollten die erhobenen Daten zur Safety des Medikamentes und vor allem zur stabilen Gewichtsentwicklung und Abfall des Schweiß-Chloriden, Anstieg der Stuhlelastase und Normalisierung der Pankreasenzyme als solches akzeptiert werden, da sie klinisch für die Möglichkeit einer Besseren BMI-Entwicklung unter Ivacaftor in dieser Altersgruppe sprechen. Der BMI hat im Verlauf eine bekannte Auswirkung auf die Entwicklung der Lunge und im Verlauf der Lungenfunktion, prospektiv kann hierdurch also von einer Verzögerung, bzw. Abmilderung der Lungenerkrankung ausgegangen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Heranziehen der Studie zur Nutzenbewertung trotz fehlender Vergleichsgruppe unter BSC</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Stellungnehmer: GPP

| Seite,<br>Zeile   | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abschnitt 2.1. S4 | <p>Anmerkung:</p> <p>Übertragung des Zusatznutzens aus der Studie VX12-770-111, -102,-103</p> <p>Eine Übertragung des Zusatznutzens ist durchaus möglich, da dieselbe Pathophysiologie und der selbe Mechanismus der Wirkung von Ivacaftor zum Tragen kommt. Die klinische Variabilität ist sowohl im ersten und zweiten als auch in späteren Lebensjahren gross und ist nicht unbedingt kongruent mit den mit bildgebenden und funktionellen Verfahren deutlich früher nachweisbaren Organschäden. Es bestehen durchaus ähnliche Symptome vor allem in den ersten beiden Lebensjahren, die eine Vergleichbarkeit in dieser Altersgruppe genauso ergeben, wie in der Altersgruppe von 12 - 24 Monaten. Vor allem die Längen- und Gewichtsentwicklung und der BMI können in der niedrigeren Altersgruppe genauso positiv beeinflusst werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Herziehen der angegebenen Studien zur Nutzenbewertung</p> | <p>In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt sowie auf Basis der Studiendaten der Studie für Kinder von 6 bis &lt; 12 Monaten, die gegenüber den Ergebnissen der Studie der 6 bis 11-jährigen Kinder mit G551D Mutation (Studie 103) sowie der Studie der Patienten ≥ 12 Jahre mit G551D Mutation (Studie 102, G551D) weitestgehend gleichgerichtete Wirksamkeit aufweist und angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapien für die drei Populationen, wird von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens des Endpunktes „BMI z-Score“ von der Population der 12 – 18- sowie der 6 – 11-jährigen Patienten mit einer G551D Mutation auf die Population der 6 bis &lt; 12 Monate alten Kinder mit derselben Mutation ausgegangen.</p> <p>Da die 8-wöchige Studiendauer Placebo-kontrollierten Cross-over Studie 111 zur Beurteilung der Nachhaltigkeit patientenrelevanter Endpunkte zu</p> |

Stellungnehmer: GPP

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                                                                                                                                                                                            | <p>kurz ist, werden die Feststellungen der Zulassungsbehörde EMA<sup>16</sup> berücksichtigt, in denen von einer hinreichenden Übereinstimmung der Daten zwischen Woche 8 in Studie 111 und Woche 24 in den Studien 102 und 103 ausgegangen wird.</p> <p>Im Hinblick auf die festgestellten positiven Effekte bei Patienten mit einer G551D-Mutation (Studie 102 und 103) und unter der Annahme, dass in beiden Populationen (Patienten mit diversen nicht-G551D Mutationen und Patienten mit einer G551D-Mutation) vergleichbare Wirkungen durch eine Ivacaftor-Behandlung erzielt werden, wird der festgestellte Zusatznutzen von Ivacaftor bei der Behandlung von Patienten mit einer G551D-Mutation ab 12 Jahren bei der Bewertung der Patienten mit diversen nicht-G551D-Gating-Mutationen zusätzlich berücksichtigt</p> |

---

<sup>16</sup> Assessment Report; EMEA/H/C/002494/II/0009 vom 26. Juni 2014



Stellungnehmer: GPP

| Seite,<br>Zeile              | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Abschnitt 2.2-2.5:<br>S.7-12 | <p>Anmerkung:</p> <p>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens im Vergleich zur BSC:</p> <p>Das IQWiG führt hier die selbe Argumentation an, wie im Abschnitt 2.1., dementsprechend kann ich nur die selben Einwände formulieren und darauf hinweisen, dass es derzeit keine besseren Studiendaten gibt und in dieser Altersgruppe auch schwerlich darzustellen sind. Auch hier kann man jedoch Anhand der klinischen Erfahrung mit Ivacaftor in anderen Altersgruppen ein Zusatznutzen vor allem durch eine Stabilisierung des pulmonale Verlaufes im ersten Lebensjahr zu erwarten ist, auch wenn die pulmonale Exacerbation hier durch fehlende Messparameter schwer evaluierbar ist. Hinzu kommt, dass durch die in der Studie VX15-770-124 dargelegte Verbesserung sowohl des Schweißtestes mit Abfall des Schweiß-Chlorides in den Graubereich und Verbesserung der Pankreasfunktion ein Zusatznutzen physiologisch nachweisbar ist, der sich klinisch erst im Verlauf manifestieren kann.</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.      |



## Literatur:

1. Nährlich, L. et al.; Deutsches Mukoviszidose Register Berichtsband 2018, [www.muko.info](http://www.muko.info)
2. Stahl, M. et al.; Comparison of Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Amm j Respir Grit Care Med* 2017
3. Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie, AWMF-Leitlinie, Registriernummer 026-024
4. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII-Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12 - <24 Monate)
5. Rosenfeld M. et al.; Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to < 24 month and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single arm study. *Lancet* 2018
6. Stephenson A. et al.; Longitudinal Trends in Nutritional Status and the Relation between Lung Function and BMI in Cystic Fibrosis: A Population-Based Cohort Study. *Am J Clin Nutrition* 2013
7. Ashkenazi M. et al; Nutritional Status in Childhood as a Prognostic Factor in Patients with Cystic Fibrosis. *Lung* 2019
8. Sanders D et al.; Early Life Growth Trajectories in Cystic Fibrosis Are Associated With Pulmonary Function at Age 6 Years. *J Pediatr* 2015

-

# Mündliche Anhörung



## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung

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

**hier: Wirkstoff Ivacaftor (D-500)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 21. April 2020  
von 10:0 Uhr bis 10:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Kahnert

Herr Petry

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

Herr Görtz

Herr Dr. Patchev

Frau Schmeding

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

Frau Dr. Tyler-Weißhaupt

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmerin der **Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose:**

Frau Dr. Stahl

Angemeldete Teilnehmerin der **Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie (GPP):**

Frau Dr. Hammermann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, konkret zum Stellungnahmeverfahren Ivacaftor, Anwendungsgebiet zystische Fibrose, Kinder von sechs bis unter zwölf Monaten mit Gating-Mutationen. Wie hatten schon mehrere Verfahren, die kindliche Patienten betroffen haben. Das Stellungnahmeverfahren basiert auf der Dosierbewertung den IQWiG vom 16. Februar 2020, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, die Firma Vertex Pharmaceuticals Europe Limited, dann als Fachgesellschaften die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose e. V. und Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V. AGAM und Frau Dr. Hammermann für die Arbeitsgemeinschaft Mukoviszidose der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. Des Weiteren haben Stellung genommen: der Bundesverband der pharmazeutischen Industrie, der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller und BIO Deutschland.

Wir führen auch in diesem ungewöhnlichen Format wieder ein Wortprotokoll. Deshalb muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, die Firma Vertex, müssten da sein: Herr Görtz, Herr Dr. Patchev und Frau Schmeding, ja. Guten Morgen. Für die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose müsste da sein: Frau Dr. Stahl, ja, und Frau Dr. Hammermann für die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. Guten Morgen. Dann müssten für BIO Deutschland da sein: Herr Kahnert und Herr Petry, jawohl, dann für den BPI Frau Dr. Tyler-Weißhaupt und Herr Dr. Wilken, ja, und für den Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch, ja. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich darum bitten, dass zunächst der pharmazeutische Unternehmer einleitend aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG und zum Wirkstoff im konkreten Anwendungsgebiet vorträgt. Anschließend würden wir in eine Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

**Frau Schmeding (Vertex Pharmaceuticals):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jawohl, Frau Schmeding. Bitte schön, Sie haben das Wort.

**Frau Schmeding (Vertex Pharmaceuticals):** Ich leite bei Vertex die Abteilung Market Access. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Wir freuen uns, heute erneut über Ivacaftor zu sprechen. Ivacaftor wurde bereits vom G-BA in verschiedenen Anwendungsgebieten positiv bewertet. Die jüngsten Patienten mit den sogenannten Gating-Mutationen, die zum Zeitpunkt der letzten Anhörung – diese fand im Januar dieses Jahres statt – bewertet wurden und für die Behandlung mit Ivacaftor indiziert sind, waren die einjährigen Patienten.

Heute sprechen wir nun über eine Anwendungserweiterung, nämlich die sechs- bis elfmonatigen Säuglinge. Bevor wir weiter thematisch einsteigen, würde ich kurz meine Kollegen vorstellen bzw. ihnen der Situation geschuldet erlauben, sich selbst vorzustellen. Herr Dr. Patchev, bitte.

**Herr Dr. Patchev (Vertex Pharmaceuticals):** Guten Morgen, meine Damen und Herren. Mein Name ist Alexander Patchev. Ich bin Humanmediziner und für Vertex in der Medizin für das Produkt Ivacaftor zuständig. – Ich übergebe an Herrn Görtz.

**Herr Görtz (Vertex Pharmaceuticals):** Schönen guten Morgen. Mein Name ist Ralf Görtz. Ich habe an dem Dossier mitgeschrieben, war dabei für die Biostatistik verantwortlich und bin heute in dieser Eigenschaft hier. – Frau Schmeding.

**Frau Schmeding (Vertex Pharmaceuticals):** Danke. – Der Schwerpunkt von Vertex ist die zystische Fibrose. Hier forscht Vertex bereits seit über 20 Jahren mit dem Ziel, allen Patienten eine kausale Therapie, das heißt, eine Therapie, die an der Krankheitsursache der zystischen Fibrose ansetzt, zu ermöglichen. Die zystische Fibrose, auch Mukoviszidose genannt, ist eine seltene, angeborene und lebensverkürzende Multiorganerkrankung. Sie führt zu erheblichen Schädigungen verschiedener Organsysteme, vor allem der Bauchspeicheldrüse und der Lunge. Gerade im Säuglingsalter, über das wir heute sprechen, ist die Erkrankung durch metabolische und Gedeihstörungen charakterisiert, deren Ursache in der krankheitsbedingten Zerstörung der Bauchspeicheldrüse liegt.

Der Begriff der zystischen Fibrose ist seit der Erstbeschreibung der Erkrankung aufgrund der charakteristischen zystisch-fibrotischen Veränderungen der Bauchspeicheldrüse bei Säuglingen überhaupt erst entstanden und führte zur Namensgebung. Die Ursache der zystischen Fibrose ist ein Fehler im Erbgut, dem sogenannten CFTR-Gen. Bei einem gesunden Menschen kodiert dieses CFTR-Gen für einen Chloridionen-Kanal, sodass dieser seine Aufgabe richtig ausführen kann. Wenn Menschen jedoch an der zystischen Fibrose erkrankt sind, ist dieses CFTR-Gen mutiert. Das führt dazu, dass kein oder sehr wenig CFTR-Protein produziert wird und damit die Funktion des Chloridionen-Kanals eingeschränkt wird.

Folglich ist es die Strategie von Vertex, hochinnovative und vor allem präzise Arzneimittel zu entwickeln, die genau die eben beschriebene, zugrunde liegende Krankheitsursache adressieren. Wir nennen das auch CFTR-Modulation. Diese Modulation soll dazu führen bzw. führt dazu, dass diese eingeschränkte Funktion und damit die Krankheitsprogression gebremst wird.

Jedes Jahr kommen in Deutschland 196 Babys mit zystischer Fibrose zur Welt, doch nur ein bis zwei Patienten tragen die sogenannte Gating-Mutation, also genau das Anwendungsgebiet, von dem wir heute sprechen. Dank des 2016 eingeführten Neugeborenen-Screenings ist es überhaupt erst möglich, Patienten möglichst früh zu diagnostizieren und entsprechend zu therapieren; denn wir wissen, je früher mit der Therapie gestartet werden kann, desto größer sind die langfristigen Vorteile für die Betroffenen. Daher entwickelt auch Vertex kontinuierlich immer weiter Therapien hin zu jüngeren Patienten, hin zu den Säuglingen, um letztlich diese Lücke zum Neugeborenen-Screening immer weiter zu schließen.

Ivacaftor – wie gesagt, bereits mehrfach bewertet – ist bereits seit acht Jahren auf dem Markt und hat seine Wirksamkeit, Sicherheit sowohl in zahlreichen klinischen Studien als auch im Versorgungsalltag bestätigt. Die Studie, die wir heute diskutieren, kennen Sie bereits; denn auch sie war Bestandteil der mündlichen Anhörung im Januar, als wir über die Kohorte der Einjährigen gesprochen haben. Heute sprechen wir nun über die Kohorte der sechs- bis elfmonatigen Patienten. Für die einjährigen CF-Patienten mit der sogenannten Gating-

Mutation hatte der G-BA basierend auf diesen Daten einen Evidenztransfer als Zusatznutzen attestiert.

Nun liegen, wie gesagt, auch positive Daten für die sechs- bis elfmonatige Alterskohorte vor, und auch dieser Alterskohorte sollte ein frühestmöglicher Therapiebeginn ermöglicht werden, die Krankheitsprogression zu verlangsamen, den Gesundheitszustand stabil zu halten und die immer noch kurze Lebenserwartung zu verlängern.

Damit bin ich mit meinen allgemeinen Worten am Ende und würde, wenn Sie gestatten, das Wort an meinen Kollegen, Herrn Dr. Patchev, übergeben, der ein wenig weiter in die medizinischen Details geht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Dr. Patchev.

**Herr Dr. Patchev (Vertex Pharmaceuticals):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender, vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Bei der heutigen Diskussion geht es darum, die Behandlung von Säuglingen mit Mukoviszidose mit dem CFTR-Modulator Ivacaftor sechs Monate früher zu beginnen als bisher. Um zu erläutern, wieso das wichtig ist, bitte ich Sie, sich mit mir in die Situation von Eltern zu versetzen, deren Säugling an Mukoviszidose erkrankt ist.

In den ersten Lebensmonaten hat dieses Kind immer wieder Verstopfungen, hat bereits einen Darmverschluss erlitten, musste schon kurz nach der Geburt notoperiert werden. Das Kind schreit sehr viel, weil es offensichtlich Bauchschmerzen hat. Kinder mit Mukoviszidose wachsen und gedeihen schlecht, weil sie bereits im ersten Lebensjahr ein fast vollständiges Versagen der Bauchspeicheldrüse entwickeln. Dem Kind stehen ab Geburt unzählige Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte bevor, oft wegen gefährlicher Lungenentzündung. Diese werden im Schulkind- und im jugendlichen Alter deutlich an Frequenz und Intensität zunehmen, genau wie sich die Lungenfunktion dann stetig verschlechtern wird. Die Grundsteine für diese Verschlechterung werden schon im Säuglingsalter gelegt. Obwohl dieses Kind im Verlauf seines Lebens dutzende Mukolytika, Antibiotika, Inhalationen, Enzymsubstitutionstherapien, Ernährungstherapien und Physiotherapien erhalten wird, ist die Progression dieser genetischen Erkrankung unter diesen symptomatischen Therapien unausweichlich.

Die Bauchspeicheldrüse wird im Schulkindalter schon fast völlig zerstört sein. Es kommen zügig Schäden an anderen Organen wie der Leber oder dem Darm und auch der Lunge dazu. Wenn diese immer mehr kumulieren, wirkt sich das lebensverkürzend aus, und das mediane Sterbealter in Deutschland liegt nach wie vor bei 33 Jahren.

Aus diesen Gründen ist es wichtig, so früh wie möglich mit einer kausalen multisystemisch wirksamen Therapie wie Ivacaftor zu beginnen. Das sagen sowohl klinische Experten als auch die neue nationale S3-Leitlinie zur Behandlung von Kindern mit Mukoviszidose unter zwei Jahren. CFTR-Modulatoren wie Ivacaftor adressieren den Basisdefekt der Erkrankung, den mutierten CFTR-Chloridionen-Kanal. Im Falle von Kindern mit den sogenannten Gating-Mutationen führen diese Mutationen dazu, dass dieser Kanal meist im verschlossenen Zustand vorliegt. Ivacaftor wirkt hier wie eine Art Holzkeil, den man unter eine zufallende Tür steckt. Der Kanal wird geöffnet und bleibt offen. Dadurch kann Chlorid aus den Zellen herausströmen und Körpersekrete wie die Verdauungssäfte der Bauchspeicheldrüse oder den Flüssigkeitsfilm, der die Lunge ausgleitet, dünnflüssig machen. Wenn das nicht geschieht, werden diese Sekrete dickflüssig und zäh und können Organgänge verstopfen wie in der



Bauchspeicheldrüse oder zum Beispiel in der Lunge die Luftwege verschließen und den Nährboden für Krankheitserreger bilden.

Diese Mechanismen sind die Haupttreiber dieser stetigen Zunahme der Schädigung lebenswichtiger Organe im Verlauf der Progression der Erkrankung. Daher ist es wichtig, so früh wie möglich mit Ivacaftor zu therapieren, um diesen Haupttreibern der Progression entgegenzuwirken. Daher hat Ivacaftor die Zulassung ab dem sechsten Lebensmonat erhalten. Aber als Grundlage dieser Zulassung diente dieselbe Studie, die Sie schon Anfang des Jahres für die Einjährigen gesehen haben, nur eben unterschiedliche Alterskohorten. Auf Basis der Daten aus dieser Studie hat der G-BA Ivacaftor bei Patienten mit diesen Gating-Mutationen ab dem zwölften Lebensmonat einen Zusatznutzen attestiert. Bei den sechs bis elf Monate alten Säuglingen sehen wir annähernd identische Wirksamkeitsdaten über 24 Wochen. Wir erreichen auch hier Werte, die wir sonst nur bei Gesunden sehen.

Das betrifft insbesondere drei wichtige Aspekte: Wir sehen eine deutliche Absenkung des Schweißchlorids. Dieser Parameter ist deshalb wichtig, weil er für die konfirmatorische Diagnostik der Erkrankung genutzt wird. Der Parameter ist wichtig, weil er sehr genau und altersunabhängig die Pathologie, aber auch die Funktionsverbesserung des CFTR-Kanals widerspiegelt.

Die Werte, die wir bei den Säuglingen sehen, sind genauso hoch, wie wir sie bei den Erwachsenen sehen. Eine Senkung in einen nichtpathologischen Bereich spricht eindeutig für eine multisystemische Wirksamkeit von Ivacaftor. Es kommt zu deutlichen Verbesserungen von Parametern, die die Funktion oder den Grad der Zerstörung der Bauchspeicheldrüse widerspiegeln. Hier erreichen wir beispielsweise bei fünf von sieben Kindern, die initial bei Baseline ein Versagen der Bauchspeicheldrüse hatten, nach 24 Wochen Werte, wie man sie sonst bei Gesunden sieht. In allen Wachstumsparametern sehen wir unter Ivacaftor eine Stabilisierung der Kinder meist weit oberhalb der 50. Perzentile. Das ist bei einer Erkrankung, die mit Gedeihstörungen einhergeht, ein deutlich patientenrelevanter Effekt und ein Therapieziel, das in Leitlinien formuliert ist.

Durch den frühestmöglichen Therapiebeginn mit CFTR-Modulatoren wie Ivacaftor soll die Progression der Erkrankung gebremst werden, sodass die Struktur und die Funktion der lebenswichtigen Organe möglichst lang aufrechterhalten werden können und die Patienten dadurch möglichst wenig Krankheitslast akkumulieren. Das ist das Ziel der frühen Diagnose durch das Neugeborenen-Screening und des frühen Therapiebeginns. Unser Ziel ist es, die Lücke zwischen dem Vorliegen des Ergebnisses des Neugeborenen-Screenings und dem frühestmöglichen Therapiebeginn mit Ivacaftor zu schließen, eine Therapie, die kausal ansetzt und multisystemisch wirkt; denn – und das ist wichtig – die Mukoviszidose hat bereits im Mutterleib begonnen und betrifft viele Organe, nicht nur die Lunge. Deshalb verzeiht diese Erkrankung ein Zuwarten nicht.

Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Vielen Dank, ich bin mit meinen Ausführungen am Ende.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Patchev. Geht es noch weiter, oder war es das jetzt als Einleitung vom Unternehmen? Frau Schmeding, Sie waren auch fertig?

**Frau Schmeding (Vertex Pharmaceuticals):** Ich war auch fertig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Ich habe schon mehrere Wortmeldungen, würde aber gern die erste Frage an die klinischen Experten, also an Frau Dr. Stahl und Frau Dr. Hammermann, richten. Es ist eben gesagt worden, dass wir in der letzten Bewertung bei den älteren Kindern einen Evidenztransfer vorgenommen haben. Herr Pachtev hat gerade ausgeführt, dass nach seiner Einschätzung bei den kleineren Kindern, also sechs bis elf Monate, annähernd identische Wirksamkeitsparameter vorlägen. Deshalb die Frage an die Kliniker: Wie sehen Sie das bezogen auf die jetzt zur Bewertung anstehende Gruppe? Spricht aus Ihrer Sicht etwas dagegen, hier auch einen Evidenztransfer wie bei dem vorangegangenen Beschluss vorzunehmen? Oder gibt es bei dieser Gruppe der ganz jungen Kinder besondere Spezifika, die möglicherweise eine andere Schlussfolgerung rechtfertigen würden?

**Frau Dr. Stahl (Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose):** Ich kann gern anfangen, zu antworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, Frau Stahl.

**Frau Dr. Stahl (Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose):** Aus meiner Sicht spricht nichts dagegen, auch hier den Evidenztransfer durchzuführen. Im Gegenteil. Man kann bei noch jüngeren Kindern bei früherem Therapiestart möglicherweise sogar von einem größeren Effekt ausgehen, da die Umbauvorgänge in der Bauchspeicheldrüse noch weniger fortgeschritten sind und man dadurch möglicherweise noch das Potenzial hat, mehr gesundes Bauchspeicheldrüsengewebe zu erhalten.

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

**Frau Dr. Hammermann (GPP):** Ich kann mich dem nur anschließen. Aus den Studien, die wir im Rahmen des Neugeborenen-Screenings gemacht haben, sehen wir ganz klar, dass die Gewichts- und Längenentwicklung, das Gedeihen im ersten Lebensjahr der Hauptfaktor ist, der letztendlich Lebenserwartung, Lebensqualität und Lungenfunktion später bestimmt. Wenn wir das durch eine bessere Pankreasfunktion, ein besseres Gedeihen, eine bessere Gewichtsentwicklung verbessern können, dann ist das für die Patienten sicher eine prognostisch sehr vorteilhafte Sache, die wir mit Ivacaftor erreichen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Noch eine Nachfrage, dann würde ich Frau Bickel das Wort geben. Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren haben Sie auf Registerdaten verwiesen. Im Dossier finden wir aber keine entsprechenden Daten. Könnte uns jemand kurz beschreiben, was das für Registerdaten sind und welche Erkenntnisse möglicherweise daraus gezogen werden können? Ich weiß nicht, wer das macht. Frau Hammermann?

**Frau Dr. Hammermann (GPP):** Es gab einmal eine Auswertung der Dresdner Daten, die das Neugeborenen-Screening schon etwas länger machen, im Vergleich zum deutschen Register, das statistisch leider aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht ausreichend evident war. Ich denke, man sieht anhand der Registerdaten, dass durch frühe gute Gewichtsentwicklung und gutes Gedeihen eine deutliche Verbesserung zu erreichen ist. Ich denke, es wäre jetzt der gute Ansatz, prospektiv durch das neue, sehr gut geführte Register in Deutschland zu schauen, auch bewerten zu können, welche Verbesserungen für diese kleine Patientengruppe in diesem frühen Alter zu erreichen sind, auf die das letztendlich zutrifft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Das heißt, es geht eher um prospektive Daten generell, und das, was wir bislang haben, ist vielleicht noch nicht so evident, dass es als Basis zugrunde gelegt werden könnte. Habe ich das richtig verstanden?

**Frau Dr. Hammermann (GPP):** Genau, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Dann habe ich Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe auch eine Frage an die Kliniker. Habe ich das richtig verstanden, dass Sie empfehlen würden, so früh wie möglich zu therapieren? Wenn man die Frage mit zwölf oder mit sechs Monaten stellen würde, würden Sie den Fokus – so habe ich das eben verstanden – auf sechs Monate legen, also so früh wie möglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Stahl.

**Frau Dr. Stahl (Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose):** Wir würden definitiv für den frühestmöglichen Zeitpunkt des Therapiebeginns sprechen. Aktuell wären das sechs Monate, aber wenn es noch früher ginge, wären wir sogar auch dafür.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Bickel, ist das okay? – Ja, Frau Bickel nickt. Frau Afraz.

**Frau Afraz:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer oder auch an die Kliniker. Hier wurde kein klassischer BMI gemessen, sondern Körpergewicht und Größe ins Verhältnis gesetzt. Ich wollte nachfragen, ob das bei so kleinen Kindern in dieser extrem jungen Altersklasse nicht möglich ist und warum wir keine klassischen BMI-Werte haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das?

**Herr Dr. Patchev (Vertex Pharmaceuticals):** Herr Vorsitzender, wenn ich kurz einführen darf?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte, Herr Patchev.

**Herr Dr. Patchev (Vertex Pharmaceuticals):** Bei Kindern unterhalb des Schulalters ist der BMI kein wirklich verlässlicher Parameter. Da werden andere Parameter erhoben. Sie kennen das vielleicht in diesen Perzentilengruppen. Das, was wir in der Studie als Daten vorlegen, diese Z-Scores, sind im Prinzip ein Bezug der einzelnen Patientendaten auf eine Normpopulation. Sie müssen sich das so vorstellen, dass ein Z-Score von 0 bei einem Parameter Gewicht oder Größe – – Dann gibt es auch verschiedene Parameter, die wir in Relation setzen: Gewicht zu Alter oder Gewicht zu Größe. Das sind die für die ganz kleinen Kinder gängigen, auch in der Klinik benutzten Parameter. Ein Z-Score von 0 entspricht quasi der 50. Perzentile. Das heißt, alles, was darüber ist, ein Z-Score von 0,5 plus würde ungefähr der 75., 80. Perzentile entsprechen. Das ist bezogen auf die Normalpopulation. – Ich weiß nicht, ob die Kliniker noch etwas dazu sagen möchten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Herr Patchev. – Ergänzung, Frau Stahl oder Frau Hammermann?

**Frau Dr. Hammermann (GPP):** Ich glaube, Herr Patchev hat das ausreichend beschrieben. In dieser Altersgruppe sind die anderen Parameter durch die große Variabilität der Länge und den anderen Körperaufbau aussagekräftiger als der BMI und sensibler auswertbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich noch einmal Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sind die Werte der Schweißchloridkonzentration im Modul vorhanden? Ich habe sie nicht gesehen. Das IQWiG hat sie auch nicht ausgewertet. Sie wurden in den letzten Beschlüssen ergänzend dargestellt. Könnten Sie noch einmal etwas zu den Werten sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Patchev, bitte.

**Herr Dr. Patchev (Vertex Pharmaceuticals):** Die Werte sind im Modul 4 dargestellt. Ich kann sie aber gern noch einmal erläutern. Es ist wichtig, zu wissen, dass bei gesunden Menschen der Wert unterhalb von 30 liegt. Die diagnostische Schwelle in dieser Konfirmationsdiagnostik bei Mukoviszidose liegt bei 60 Millimol pro Liter. Patienten mit diesen Gating-Mutationen, auch die Säuglinge, haben Werte um die 100 Millimol pro Liter, also sehr starke Erhöhungen. Wir sehen bei dieser Kohorte eine Reduktion um – – Wir fangen bei 101 im Durchschnitt an, und wir sehen eine Senkung bei minus 58,6. Die Kinder sind deutlich in diesem Bereich, in dem keine Diagnose der Mukoviszidose gestellt werden würde. Das heißt, sie sind deutlich unter 60 Millimol pro Liter, was die diagnostisch relevante Schwelle ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Patchev. – Herr Görtz hatte sich noch gemeldet.

**Herr Görtz (Vertex Pharmaceuticals):** Ich wollte das nur ergänzen. Die Mittelwertdifferenz beträgt minus 58,6. Trotz der kleinen Stichprobe ist dieser Effekt, die Differenz zwischen den 24 Wochen und der Baseline, tatsächlich hochsignifikant. Wir haben eine Signifikanz, die unter 1 Promille liegt. Das haben wir zwar im Dossier nicht so dargestellt, aber es zeigt, dass es trotz einer sehr kleinen Stichprobe zu einem sehr starken Effekt kommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel noch einmal.

**Frau Bickel:** Ich habe eine weitere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Ist es richtig – so haben wir das verstanden –, dass die EMA auch einen Evidenztransfer gemacht hat – es war eine einarmige Studie – und letztendlich die Daten der größeren Patienten aus den Studien 103, 102 übertragen hat?

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

**Frau Schmeding (Vertex Pharmaceuticals):** Ja, das ist richtig. Auch die EMA erkennt hier den Evidenztransfer an, weil sie von ein und derselben Erkrankung mit identischem Wirkmechanismus ausgeht, und es ihr wichtig war, zu schauen, dass das Dosis-Wirkungs-Verhältnis stimmt. Hier wurden pharmakogenetische Analysen gemacht. Mit der neuen Population wurde eine weitere 25 mg-Dosierung eingeführt und basierend darauf war es in Ordnung, die einarmige Studie zu haben und zusätzlich die Daten der älteren Population heranzuziehen, das heißt, den Evidenztransfer auszuführen, um die Zulassungserweiterung auszusprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Bickel, weitere Fragen?

**Frau Bickel:** Nein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Sofort an die EMA anknüpfend eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Die EMA hat eine Extensionsstudie mit Kindern bis zu zwei Jahren beauftragt. Meine Frage ist: Wird diese Studie möglicherweise weitere Erkenntnisse zur Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor gegenüber Best Supportive Care liefern, und wann ist mit den Ergebnissen zu rechnen? Was sind die Endpunkte dieser Extensionsstudie? Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Patchev.

**Herr Dr. Patchev (Vertex Pharmaceuticals):** Die Studie, die Sie ansprechen, ist die Extensionsstudie 126. Mit dem finalen Bericht wird nicht vor Ende des Jahres 2022 gerechnet. Es ist im Prinzip so, dass alle Kinder, die in der Studie 124, die wir heute diskutieren, auch die älteren und jüngeren Kohorten, die Möglichkeit haben, in diese Extensionsstudie überzutreten. Dort werden sie dann mindestens weitere 96 Wochen beobachtet. Das heißt, diese Studie wird mit Sicherheit eine Beobachtung der Effekte über einen längeren Zeitraum ermöglichen, weil von den bisherigen Alterskohorten alle Kinder, sowohl die einjährigen als auch die sechs- bis elf Monate alten Kinder in diese Extensionsstudie übergegangen sind. Aber auch diese Studie ist einarmig. Es ist im Prinzip nur die Verlängerung der 124-er Studie.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte noch einmal zu dem zurück, was Frau Afraz vor einiger Zeit gefragt hat, nämlich zur Relevanz des BMI bei dieser sehr jungen Patientenpopulation. Sie haben bereits geantwortet, dass der BMI in dem Alter nicht die übliche Operationalisierung wäre. Ich wollte noch einmal darauf eingehen. Das IQWiG hat auf Seite 46 seiner Dossierbewertung eine Tabelle, in der es die Ergebnisse der Kohorte aus der 124-er Studie von den sechs bis zwölf Monate alten Kindern und die der 103-er Studie, sage ich einmal, von sechs bis elf Jahren, die eine vergleichende Studie versus Placebo ist, aufgeführt hat. Da geht es um die Endpunktkategorie weitere Parameter, und da ist für die ganz Jungen eine andere Operationalisierung gewählt, nämlich das Verhältnis Körpergewicht zu Körpergröße, und für die Älteren aus der 103-er Studie wurde der BMI als altersabhängiger Z-Score berechnet. Mit dieser Gegenüberstellung kann man nicht viel anfangen, wenn man keine gleiche Operationalisierung hat.

Jetzt ist meine Frage: In den BMI gehen auch die Körpergröße, wenn auch Kilogramm pro Kubikmeter Körperoberfläche, und das Gewicht ein. In die Operationalisierung, die Sie in der 124-er Studie herangezogen haben, gehen ebenfalls Körpergewicht und Körpergröße ein. Wäre es möglich, hier eine Operationalisierung zu wählen, zum Beispiel aus der 103-er Studie, die eine Vergleichbarkeit ermöglichen würde?

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

**Herr Dr. Patchev (Vertex Pharmaceuticals):** Ich glaube nicht. Man kann sicherlich mathematisch alles berechnen. Die Frage ist, was die Aussagekraft sein wird. Beim BMI ist es so, wie Sie gesagt haben. Da wird das Gewicht auf die Körperoberfläche bezogen. Der BMI – dass wissen wir von anderen Indikationen – hat einen gewissen gaußschen Bereich, in dem der BMI aussagekräftig ist. Das heißt, bei einem sehr großen und muskulösen Menschen ist

der BMI eventuell in einem Bereich, der möglicherweise pathologisch ist, ohne dass der Mensch krank ist. Wenn wir eine solche Operationalisierung bei Säuglingen oder kleinen Kindern wählen würden, würden wir keine aussagekräftigen Werte bekommen. Umgekehrt weiß ich nicht. Mir ist nicht bekannt, dass man bei größeren Kindern und Säuglingen dieses Gewicht pro Länge pro Alternormalisierung wählt. Ich weiß nicht, ob man das im klinischen Alltag bei Schulkindern macht. Das ist mir leider nicht bekannt. Ich weiß nicht, ob diese mathematische Operationalisierung, die man sicherlich machen kann, wirklich bei der Interpretation hilft. Was wir meinen, was bei den Säuglingen richtig ist: Wir beziehen sie nicht nur auf ihre eigene Baseline, sondern wir vergleichen sie zu jedem Zeitpunkt dieses Z-Scores mit der Allgemeinpopulation von Kleinkindern. Wenn wir es schaffen, dass diese Kinder oberhalb der 50. Perzentile, das heißt, rechts vom gaußschen Median, sind, dann erreichen wir das, was die Kliniker in den Leitlinien formulieren, dass die Kinder möglichst gut gedeihen und für den hohen Energieumsatz gewappnet sind, den diese Erkrankung mit sich bringt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Patchev. – Vielleicht noch Ergänzungen dazu? Frau Stahl oder Frau Hammermann?

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Nachfrage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe verstanden, dass die übliche Operationalisierung eine andere ist. Sie haben gesagt – und so ist es auch dargestellt –, dass Sie für die Kleinen, sechs bis zwölf Monate, auch einen altersabhängigen Z-Score Körpergewicht zu Körpergröße als Vergleich haben, was absolut sinnvoll ist. Ich entnehme Ihren Ausführungen, dass es vermutlich für ältere Kinder einen solchen bei dieser Operationalisierung, die Sie für die Kleinen gewählt haben, nicht gebe, weil da der BMI ebenfalls als altersabhängiger Z-Score die übliche Operationalisierung ist. Ist das richtig?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Patchev.

**Herr Dr. Patchev (Vertex Pharmaceuticals):** Ja. Nach dem, was ich momentan hier vorliegen habe, scheint das so der Fall zu sein. Ich kann Ihnen aber leider nicht sagen, ob es üblich ist, auch bei Kindern im Schulalter Gewicht – früher Länge – für Alter Z-Score zu bilden. Ich weiß nicht, ob es da noch solche Normative gibt.

**Frau Dr. Müller:** Wenn es das gebe, hätte man Daten, die man immerhin vergleichen könnte. Wenn es das nicht gibt, gibt es das nicht.

**Herr Dr. Patchev (Vertex Pharmaceuticals):** Wir haben alle Rohdaten von Körpergewicht, Größe der Kinder. Mit diesen Rohdaten kann man alles rechnen, was sinnvoll ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wen habe ich jetzt? Frau Hammermann.

**Frau Dr. Hammermann (GPP):** Ich glaube, das Problem ist: Man kann das auch für die größeren Altersgruppen anhand der vorliegenden Daten berechnen. Das verändert sich nur aufgrund der körperlichen Entwicklung eines Kindes, wie sich auch die Körperstatur als solches verändert. Es ist deshalb nicht gut mit dem vergleichbar, was man für größere Kinder im Schulalter errechnet, und übertragbar auf Säuglinge, die eine ganz andere

Körperphysiognomie mit hauptsächlich stammbetontem Körper, verhältnismäßig kurzen Armen und Beinen und großem Kopf haben. Ich glaube, das ist die Problematik, einen direkten Vergleich von Säuglingen auf das ältere Kind zu machen. Diese Z-Scores gibt es auch für ältere Kinder, nur der Vergleich ist schwierig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir Frau Schmeding.

**Frau Schmeding (Vertex Pharmaceuticals):** Vielleicht ergänzend, weil ich glaube, es geht um die Diskussion, was man wirklich vergleichen kann: Vielleicht kann man hier die Rationale der EMA heranziehen; denn die EMA sagte, dass die Krankheitsursache und die Mechanismen der multiplen Organschädigungen identisch sind, und sie macht das vor allem auch an den Werten der Senkung des Schweißchlorids fest, die über alle Altersgruppen hinweg gezeigt wurden und bei denen schon in den frühen Kohorten die Ergebnisse eindrücklich sind. Das war vor allem der Parameter, der für die EMA infrage kam. – Das nur noch ergänzend zu Ihren Ausführungen, weil Sie versuchen, hier einen Vergleich herzustellen, auf welchen Parameter die EMA bei der Zulassung fokussiert hat.

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

**Frau Dr. Müller:** Nur noch einmal als Erklärung: Es ging nicht darum, dass man Werte für ganz kleine und Schulkinder direkt vergleicht, sondern jeweils im Vergleich zu den Normalwerten in der Alterskohorte. Das noch als Erklärung, weil das, glaube ich, missverstanden wurde, dass man praktisch für beide jeweils einen Vergleich zur Normalverteilung hat, und dann war die Frage: Könnte man dann schauen, wie sich das in den jeweiligen Gruppen im Vergleich zur Normalkohorte verhält. Das war die Fragestellung, nicht ein direkter Vergleich. Das ist klar.

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

**Frau Dr. Hammermann (GPP):** Es ist sicher über diese Perzentilenkurven, die es über das gesamte Kindesalter hinweg gibt, möglich, dass man Gewicht im Verhältnis zur Normalbevölkerung und auch den Längenverlauf zur Normalbevölkerung bestimmt, wo man gerade im Säuglingsalter noch viel schneller als im Erwachsenenalter sehen kann, wenn es da Veränderungen gibt, weil sehr früh eine viel schnellere Gewichtsentwicklung und Längenentwicklung stattfindet als später, wenn sich das alles insgesamt etwas verlangsamt. Man kann Gewicht im Verhältnis zur Normalperzentile zu KIGS-Daten aus Deutschland – – Man kann das auch mit der Länge machen. Das geht tatsächlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hammermann. – Ich habe jetzt noch einmal Herrn Patchev.

**Herr Dr. Patchev (Vertex Pharmaceuticals):** Zur Konkretisierung der Frage von Frau Müller: Ich habe hier so einen Vergleich über die verschiedenen Alterskohorten. Wenn wir die Normalisierung zur Normalbevölkerung, sei es jetzt von der Operationalisierung BMI oder zum Beispiel mit dem Gewicht nehmen – das haben wir über alle Kohorten –, dann sehen wir schon, dass sich der Z-Score zum Gewicht sehr ähnlich verhält. Zum Beispiel ist der Durchschnitt nach 24 Wochen bei den Sechs- bis Elfjährigen bei 0,3, und bei unserer Kohorte sind wir, glaube ich, bei 0,27, das heißt, wenn dieser Bezug zur Normalbevölkerung liegt, auch wenn wir es vielleicht nicht in den absoluten Ausmessungen vergleichen wollen und können.

Was wir sehen, ist, dass die Effekte in allen Kohorten gleichgerichtet sind, nämlich hin zu einer Verbesserung des Gedeihens oder zumindest einer Körpergewichtszunahme, was deshalb wichtig ist, weil diese Kinder einen sehr hohen Energiebedarf haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Patchev. – Weitere Fragen? Frau Dr. Grell?

**Frau Dr. Grell:** Entschuldigung, das war ein Versehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war ein Versehen. Okay. – Dann habe ich niemanden mehr. Wenn jemand noch eine Frage stellen möchte, muss er jetzt die Hand heben. – Das ist erkennbar nicht der Fall. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Wer macht das? – Bitte schön, Frau Schmeding.

**Frau Schmeding (Vertex Pharmaceuticals):** Danke, Herr Hecken. – Vielen Dank, meine Damen und Herren, für die heutige Diskussion. Ich möchte kurz zusammenfassen: Wir haben die zystische Fibrose als seltene, lebensverkürzende, angeborene Multiorganerkrankung gehört. Hier haben wir direkt die körperlichen Funktionen, die bereits im Mutterleib geschädigt sind. Umso wichtiger ist es, wie auch die Experten klargemacht haben, möglichst frühzeitig zu beginnen. Das heißt, die Therapie unmittelbar anzusetzen, um die positiven und langfristigen Vorteile wie die bessere Pankreasfunktion, besseres Gedeihen, besseres Gewicht zu haben, insgesamt die Krankheitsprogression hinauszuziehen, zu verlangsamen und dass auch die Möglichkeit durch das Neugeborenen-Screening gegeben ist.

Ivacaftor hat seit acht Jahren die Zulassung, demzufolge die Wirksamkeit und Sicherheit. Wir haben das Thema der Möglichkeit des Evidenztransfers diskutiert, das bereits bei den Einjährigen getragen hat und jetzt aus unserer Sicht auch auf die Sechs- bis Elfmonatigen angewendet werden kann; denn wir sind davon überzeugt, je früher der Einsatz von Ivacaftor ist, desto besser kann die Krankheitsprogression verlangsamt und gerade im Säuglingsalter alle Vorteile und langfristigen Vorteile herausgezogen werden. Insofern kann der Gesundheitszustand der Betroffenen langfristig positiv beeinflusst werden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung und dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was eben besprochen wurde, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 10:45



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

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: Ivacaftor**

Stand: Juni 2019

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

## Ivacaftor Zur Behandlung der zystischen Fibrose

### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

|                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. | <i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.                             | Ggf. Ernährungsbezogene Maßnahmen, Unterstützung der Atemfunktion, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen      | <u>Beschlüsse:</u><br><i>Lumacaftor/Ivacaftor (vors. Beschluss am 15.08.2019)</i><br><i>Tezacaftor/Ivacaftor (Beschluss am 16.05.2019)</i><br><i>Lumacaftor/Ivacaftor (nAWG, Beschluss vom 02.08.2018)</i><br><i>Lumacaftor/Ivacaftor (Beschluss vom 02.06.2016)</i><br><i>Ivacaftor (nAWG, Beschluss vom 02.06.2016)</i><br><i>Ivacaftor (nAWG, Beschluss vom 19.02.2015)</i><br><i>Ivacaftor (Beschluss vom 07.02.2013)</i> |
| Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.         | <i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff<br>ATC-Code<br>Handelsname            | Anwendungsgebiet<br>(Text aus Fachinformation)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel:                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ivacaftor<br>R07AX02<br>Kalydeco®               | <u>Anwendungsgebiet:</u><br><br>Zur Behandlung der zystischen Fibrose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>CFTR-Modulatoren</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Lumacaftor/<br>Ivacaftor<br>R07AX30<br>Orkambi® | Lumacaftor/Ivacaftor ist angezeigt zur Behandlung <b>der zystischen Fibrose</b> (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Ivacaftor/Tezacaft<br>or<br>R07AX31<br>Symkevi® | Ivacaftor/Tezacaftor wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der <b>zystischen Fibrose</b> (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation sind oder heterozygot für die <i>F508del</i> -Mutation und eine der folgenden Mutationen im <i>CFTR</i> -Gen ( <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i> ) aufweisen: <i>P67L</i> , <i>R117C</i> , <i>L206W</i> , <i>R352Q</i> , <i>A455E</i> , <i>D579G</i> , <i>711+3A→G</i> , <i>S945L</i> , <i>S977F</i> , <i>R1070W</i> , <i>D1152H</i> , <i>2789+5G→A</i> , <i>3272-26A→G</i> und <i>3849+10kbc→T</i> .                            |
| <b>Antibiotische Therapie</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ceftazidim<br>J01DD02<br>Generisch              | Ceftazidim wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern inklusive Neugeborenen (von Geburt an) bei Infektionen die untenstehend aufgelistet sind.<br><ul style="list-style-type: none"> <li>– Nosokomiale Pneumonie</li> <li>– Broncho-pulmonale Infektionen bei <b>zystischer Fibrose</b></li> <li>– Bakterielle Meningitis</li> <li>– Chronisch eitrige Otitis media</li> <li>– Maligne Otitis externa</li> <li>– Komplizierte Harnwegsinfektionen</li> <li>– Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen</li> <li>– Komplizierte intraabdominale Infektionen</li> <li>– Knochen- und Gelenksinfektionen</li> <li>– Peritonitis assoziiert mit Dialyse bei CAPD-Patienten</li> </ul> |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

|                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                | <p>Behandlung von Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektionen.</p> <p>Ceftazidim kann zur Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber, aufgrund einer vermuteten bakteriellen Infektion, eingesetzt werden.</p> <p>Ceftazidim kann als perioperative Prophylaxe für Harnwegsinfekte bei Patienten, die sich einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP) unterziehen, verwendet werden.</p> <p>Bei der Wahl von Ceftazidim sollte sein antibakterielles Spektrum berücksichtigt werden, welches hauptsächlich auf aerobe Gramnegative Bakterien limitiert ist (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).</p> <p>Ceftazidim sollte gemeinsam mit anderen antibakteriellen Substanzen angewendet werden, wenn die mögliche Bandbreite der verursachenden Bakterien nicht vom Wirkspektrum von Ceftazidim abgedeckt wird.</p> <p>Offizielle Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Arzneimitteln sollten berücksichtigt werden.</p>                                                          |
| <p>Aztreonam<br/>J01DF01<br/>Cayston®</p>      | <p>Aztreonam wird angewendet zur suppressiven Behandlung chronischer Lungeninfektionen durch <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei Patienten mit <b>Mukoviszidose</b> (zystischer Fibrose, CF) ab einem Alter von 6 Jahren.</p> <p>Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>Ciprofloxacin<br/>J01MA02<br/>Generisch</p> | <p>Ciprofloxacin ist indiziert für die Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Vor Beginn der Behandlung müssen die vorliegenden Informationen zu Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin besonders berücksichtigt werden.</p> <p>Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.</p> <p><u>Erwachsene:</u> Untere Atemwegsinfektionen verursacht durch Gramnegative Bakterien<br/>— Bronchopulmonale Infektionen bei <b>zystischer Fibrose</b> oder bei Bronchiektasien</p> <p><u>Kinder und Jugendliche:</u> Durch <i>Pseudomonas aeruginosa</i> verursachte bronchopulmonale Infektionen bei <b>zystischer Fibrose</b></p> <p>Ciprofloxacin kann auch zur Behandlung von schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden, wenn dies als notwendig angesehen wird.</p> <p>Die Behandlung sollte nur von einem in der Behandlung von zystischer Fibrose und/oder von schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen erfahrenen Arzt initiiert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> |
| <p>Levofloxacin<br/>J01MA12<br/>Generisch</p>  | <p>Lösung für einen Vernebler:</p> <p>Levofloxacin ist zur Behandlung von chronischen Infektionen der Lunge durch <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bei erwachsenen Patienten mit <b>zystischer Fibrose</b> (cystic fibrosis [CF], Mukoviszidose) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p>Colistimethat<br/>J01XB01<br/>Generisch</p> | <p><u>Zur Injektion oder Infusion:</u></p> <p>Colistimethat-Natrium ist bei Erwachsenen und Kindern, einschließlich Neugeborener, zur Behandlung schwerer, durch bestimmte aerobe gramnegative Erreger verursachter Infektionen indiziert, sofern für die Patienten nur begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 und 5.1).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     | <p><u>Lösung für einen Vernebler</u></p> <p>Colistimethat-Natrium zur Inhalation ist bei erwachsenen Patienten und Kindern mit <b>zystischer Fibrose</b> zur Behandlung chronischer pulmonaler Infekte indiziert, die durch Pseudomonas aeruginosa verursacht werden (siehe Abschnitt 5.1).<br/>Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.</p>                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>Meronom<br/>J01D H02<br/>Meronom®</p>                                            | <p>Meronom ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 3 Monaten (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bronchopulmonale Infektionen bei <b>zystischer Fibrose</b> [...]</li> </ul> <p>Für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten die offiziellen Leitlinien beachtet werden.</p>                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>Tobramycin<br/>J01GB01<br/>Generisch</p>                                         | <p>Tobramycin Lösung für einen Vernebler wird zur langfristigen Behandlung einer chronischen Infektion der Lunge mit Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit <b>Mukoviszidose</b> ab sechs Jahren angewendet.</p> <p>Es sollten die offiziellen Richtlinien über die geeignete Anwendung von antibakteriellen Wirkstoffen berücksichtigt werden.</p> <p>Tobramycin Lösung für einen Vernebler ist zur Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren angezeigt.</p> <p>Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.</p> |
| <b>Sekretolytische Therapie</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>Dornase alfa<br/>R05CB13<br/>Pulmozyme®</p>                                      | <p>Dornase alfa ist angezeigt zur Behandlung der <b>cystischen Fibrose</b> (Mukoviszidose) bei Patienten, die älter als 5 Jahre sind und deren forcierte Vitalkapazität (FVC) mehr als 40 % des Normalwertes beträgt.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>Mannitol<br/>R05CB16<br/>Bronchitol®</p>                                         | <p>Mannitol wird angewendet zur Behandlung der <b>zystischen Fibrose</b> (Mukoviszidose) bei Erwachsenen ab 18 Jahren zusätzlich zum besten Therapiestandard.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>Carbocistein<br/>R05CB03<br/>Transbronchin<br/>Kapseln<br/>375 mg/Hartkapsel</p> | <p>Zur begleitenden Behandlung bei <b>akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und Schleimtransport einhergehen.</b></p> <p>Aus FI 4.2. Dosierung nur für Erwachsene und Jugendliche ab dem 13. Lebensjahr</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

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

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: Ivacaftor**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 22. Mai 2019

## Inhaltsverzeichnis

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| Abkürzungsverzeichnis .....                             | 3  |
| 1 Indikation .....                                      | 4  |
| 2 Systematische Recherche.....                          | 4  |
| 3 Ergebnisse.....                                       | 5  |
| 3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....                 | 5  |
| 3.2 Cochrane Reviews .....                              | 11 |
| 3.3 Systematische Reviews.....                          | 42 |
| 3.4 Leitlinien.....                                     | 42 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie ..... | 54 |
| Referenzen .....                                        | 55 |



## Abkürzungsverzeichnis

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

# 1 Indikation

Behandlung der zystischen Fibrose

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

## 2 Systematische Recherche

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

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

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

## 3 Ergebnisse

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

---

#### G-BA, 2019 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tezacaftor/Ivacaftor vom 16.05.2019

##### Anwendungsgebiet

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

##### Ausmaß des Zusatznutzens

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

Ausmaß des Zusatznutzens: beträchtlicher Zusatznutzen

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

Ausmaß des Zusatznutzens: geringer Zusatznutzen

---

#### G-BA, 2018 [12].

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

##### Anwendungsgebiet

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

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

---

#### **G-BA, 2016 [14].**

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

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Vergleichstherapie**

Best supportive care (BSC)

#### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

---

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

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

#### **Anwendungsgebiet**

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

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

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

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

#### **Ausmaß des Zusatznutzens**

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

Ausmaß des Zusatznutzens: Nicht quantifizierbar

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

Ausmaß des Zusatznutzens: Gering

---

**G-BA, 2015 [16].**

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

**Anwendungsgebiet**

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

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

**Ausmaß des Zusatznutzens**

Geringer Zusatznutzen

---

**G-BA, 2013 [15].**

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

**Anwendungsgebiet**

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

**Ausmaß des Zusatznutzens**

a) Patientengruppe Kinder (6 bis 11 Jahre):

Gering

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

Beträchtlich

---

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

Siehe auch [4].

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

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

1. Abführmittel nur zur Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit Tumorleiden, Megacolon, Divertikulose, Divertikulitis, Mukoviszidose, neurogener Darmlähmung, vor

diagnostischen Eingriffen, bei phosphatbindender Medikation bei chronischer Niereninsuffizienz, Opiat- sowie Opioidtherapie und in der Terminalphase.

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

---

## **G-BA, 2017 [9].**

Siehe auch [6,7,10]

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

## **H. Ernährungstherapie**

### **§ 42 Grundlagen**

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

---

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

Siehe auch [5].

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

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

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

---

**G-BA, 2016 [8].**

Siehe auch [11]

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

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

Zur Diagnostik und Behandlung werden im Allgemeinen folgende Leistungen erbracht:

Diagnostik

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

Behandlung

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

### Beratung

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



## 3.2 Cochrane Reviews

---

**Yang C et al., 2018 [25].**

Dornase alfa for cystic fibrosis

### **Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Population:

- Children and adults, of any age, with CF

#### Intervention:

- Dornase alfa

#### Komparator:

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

#### Endpunkte:

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 19 RCTs (2565 participants)

#### Charakteristika der Population:

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

## Qualität der Studien:

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

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

## Studienergebnisse:

### Dornase alfa vs placebo or no treatment

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

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

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

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

### Dornase alfa vs hypertonic saline

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

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

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

## Dornase alfa vs Mannitol

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

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

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

## Dornase alfa vs Dornase alfa and Mannitol

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

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

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

### Fazit der Autoren

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

### **Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Population:

- Adults and children with CF

#### Intervention:

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

#### Komparator:

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

#### Endpunkte:

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of bias tool



## Ergebnisse

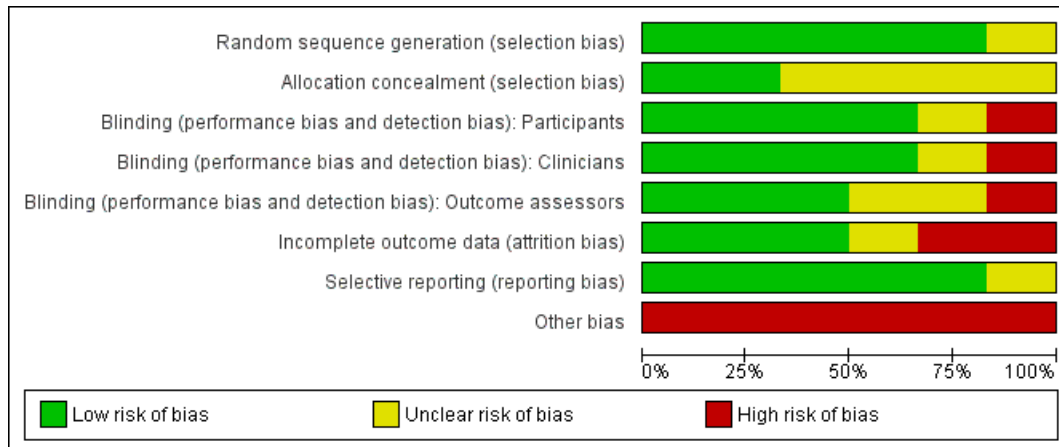
### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs

### Charakteristika der Population:

- Alter: 6-55 Jahre

### Qualität der Studien:



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

### Studienergebnisse:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Pulmonary exacerbations: no significant difference

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

| Inhaled mannitol plus dornase alfa compared with dornase alfa for CF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                             |                                                                                                                    |                                       |                                             |                                   |                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Patient or population:</b> children and young people with cystic fibrosis<br><b>Settings:</b> outpatients<br><b>Intervention:</b> inhaled mannitol plus dornase alfa<br><b>Comparison:</b> dornase alfa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                             |                                                                                                                    |                                       |                                             |                                   |                                                                                                               |
| Outcomes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Illustrative comparative risks* (95% CI)                                                    |                                                                                                                    | Relative effect (95% CI)              | No of participants (studies)                | Quality of the evidence (GRADE)   | Comments                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Assumed risk                                                                                | Corresponding risk                                                                                                 |                                       |                                             |                                   |                                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Dornase alfa                                                                                | Inhaled mannitol plus dornase alfa                                                                                 |                                       |                                             |                                   |                                                                                                               |
| <b>HRQoL - all domains (change from baseline)</b><br>Scale: age-appropriate versions of the CFQ-R questionnaire<br>Follow-up: up to 3 months                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | No significant differences were found between treatment groups for any domains of the CFQ-R |                                                                                                                    | NA                                    | up to 23 <sup>1</sup><br>1 cross-over study | ⊕○○○<br>very low <sup>1,2,3</sup> |                                                                                                               |
| <b>Lung function: FEV<sub>1</sub> mL (percentage change from baseline)</b><br>Follow-up: up to 3 months                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 84 (273) mL       | The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was -31 (306) mL                                 | MD -4.30% (95% CI: -14.10% to 5.50%). | up to 23 <sup>1</sup><br>1 cross-over study | ⊕○○○<br>very low <sup>1,2</sup>   | Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*                                |
| <b>Adverse events relating to treatment</b><br>Scale: mild, moderate, severe and total<br>Follow-up: up to 3 months                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | CF exacerbation was the most commonly reported adverse event (5% of participants)           | Cough and CF exacerbation were the most commonly reported adverse events (9% and 30% of participants respectively) | See comment.                          | up to 23 <sup>1</sup><br>1 cross-over study | ⊕○○○<br>very low <sup>1,2</sup>   | Frequencies of adverse events according to severity only were reported, a statistical comparison was not made |
| *The basis of the <b>assumed risk</b> and the <b>corresponding risk</b> 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<br>CF: cystic fibrosis; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version, CI: confidence interval; FEV <sub>25-75</sub> : mid-expiratory flow; FEV <sub>1</sub> : forced expiratory volume at one second; FVC: forced vital capacity; HRQoL: health-related quality of life; MD: mean difference; NA: not applicable; SD: standard deviation. |                                                                                             |                                                                                                                    |                                       |                                             |                                   |                                                                                                               |
| GRADE Working Group grades of evidence<br><b>High quality:</b> further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.<br><b>Moderate quality:</b> further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.<br><b>Low quality:</b> further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.<br><b>Very low quality:</b> we are very uncertain about the estimate.                                                                                                                                |                                                                                             |                                                                                                                    |                                       |                                             |                                   |                                                                                                               |

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

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

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

- Pulmonary exacerbations: no significant difference

### Fazit der Autoren

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

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

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

---

**Southern KW et al., 2018 [23].**

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

**Fragestellung**

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

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

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

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 studies in total
- 10 studies included in meta-analysis
- Two studies compared 4PBA (4-Phenylbutyrate) to placebo – Ergebnisse zu diesem Vergleich wurden nicht extrahiert
- One study compared escalating doses of CPX to placebo - – Ergebnisse zu diesem Vergleich wurden nicht extrahiert
- One study compared sequential ascending doses of N6022 to placebo - Ergebnisse zu diesem Vergleich wurden nicht extrahiert
- One study (n = 26) compared cavosonstat 200 mg (twice daily) to placebo - Ergebnisse zu diesem Vergleich wurden nicht extrahiert
- One included study compared lumacaftor monotherapy to placebo (n = 17) for 28 days ((Clancy 2012).
- Five studies evaluated lumacaftor-ivacaftor combination therapy – (Boyle 2014; PROGRESS 2017; Ratjen 2017; TRAFFIC 2015; TRANSPORT 2015)
- Two studies have evaluated tezacaftor-ivacaftor combination therapy (Donaldson 2018; Taylor-Cousar 2017).

#### Charakteristika der Population:

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

### Qualität der Studien:

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

### Studienergebnisse:

#### Lumacaftor vs placebo

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



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

#### Lumacaftor plus ivacaftor versus placebo

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



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

\* The basis for the **assumed risk** is the mean placebo group risk across studies. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; CI: confidence interval; EQ-5D-3L: 5-Dimension-3 Level; EuroQol: Euro Quality of Life Scale; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume at one second; MD: mean difference.

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

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

## Tezacaftor plus Ivacaftor compared with placebo or ivacaftor alone

| Tezacaftor plus ivacaftor compared with placebo or ivacaftor alone for cystic fibrosis                       |                                          |                                                                                                                                                                                                                                  |                          |                              |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patient or population: adults and children with cystic fibrosis                                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                                  |                          |                              |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Settings: outpatients                                                                                        |                                          |                                                                                                                                                                                                                                  |                          |                              |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Intervention: tezacaftor (100 mg daily) plus ivacaftor (150 mg twice daily)                                  |                                          |                                                                                                                                                                                                                                  |                          |                              |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Comparison: placebo (i.e. tezacaftor placebo) or ivacaftor (150 mg twice daily)                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                                  |                          |                              |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Outcomes                                                                                                     | Illustrative comparative risks* (95% CI) |                                                                                                                                                                                                                                  | Relative effect (95% CI) | No of Participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                              | Assumed risk                             | Corresponding risk                                                                                                                                                                                                               |                          |                              |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                                                              | Placebo or ivacaftor alone               | Tezacaftor plus ivacaftor                                                                                                                                                                                                        |                          |                              |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Survival</b><br>Follow-up: up to 24 weeks                                                                 | No deaths reported.                      | No deaths reported.                                                                                                                                                                                                              | NA                       | 522 (2 studies)              | ⊕⊕⊕○<br>moderate <sup>1,2</sup> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Quality of life: total score</b><br>Follow-up: NA                                                         | Outcome not reported.                    |                                                                                                                                                                                                                                  |                          |                              | NA                              | A higher score indicates a better outcome.                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Quality of life: CFQ-R respiratory domain: absolute change from baseline</b><br>Follow-up: up to 24 weeks | See comment.                             | The mean absolute change from baseline in CFQ-R respiratory domain score in the tezacaftor-ivacaftor group was 5.10 points higher (3.20 higher to 7.00 higher) than the placebo group (result from 1 study with 510 individuals) | NA                       | 522 (2 studies)              | ⊕⊕⊕○<br>moderate <sup>1,2</sup> | A higher score indicates a better outcome<br>Difference in absolute change from baseline calculated by least-squares regression, hence assumed risk not presented<br>The mean absolute change from baseline in CFQ-R respiratory domain score in the tezacaftor plus ivacaftor                                         |
|                                                                                                              |                                          |                                                                                                                                                                                                                                  |                          |                              |                                 | group was also statistically significantly higher than the placebo group at 4 weeks: MD 5.10 (95% CI 2.99 to 7.21)<br>The second study (n = 18) showed that the treatment effect of tezacaftor-ivacaftor versus placebo was 6.81 points of CFQ-R respiratory domain (P = 0.2451) up to day 28                          |
| <b>FEV<sub>1</sub> % predicted: relative change from baseline</b><br>Follow-up: up to 24 weeks               | See comment.                             | The mean relative change from baseline in FEV <sub>1</sub> % predicted in the tezacaftor-ivacaftor group was 6.80% higher (5.30% higher to 8.30% higher) than the placebo group (result from 1 study with 510 individuals)       | NA                       | 522 (2 studies)              | ⊕⊕⊕○<br>moderate <sup>1,2</sup> | Difference in relative change from baseline calculated by least-squares regression, hence assumed risk not presented<br>The second study (n = 18) showed no statistically significant difference between groups in mean relative change from baseline in FEV <sub>1</sub> % predicted MD 3.72 (95% CI -7.77 to 15.21). |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |                    |                                        |                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Adverse events:</b> most commonly occurring events (occurring in at least 10% of participants)<br>Follow-up: up to 24 weeks                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | The most commonly occurring adverse events in both groups were cough and pulmonary exacerbation<br>There were no statistically significant differences between groups (99% confidence intervals) in the number of participants experiencing cough, pulmonary exacerbation, headache, nasal congestion or nasopharyngitis, increased sputum, haemoptysis, pyrexia, oropharyngeal pain, nausea or fatigue | NA | 527<br>(2 studies) | ⊕⊕⊕○<br><b>moderate</b> <sup>1,2</sup> |                                                               |
| <b>Time to first pulmonary exacerbation</b><br>Follow-up: up to 24 weeks                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | The hazard ratio for pulmonary exacerbation in the tezacaftor plus-ivacaftor group, as compared with the placebo group was 0.64 (95% CI 0.46 to 0.89)                                                                                                                                                                                                                                                   | NA | 504<br>(1 study)   | ⊕⊕⊕○<br><b>moderate</b> <sup>1,2</sup> | A hazard ratio below 1 favours the tezacaftor-ivacaftor group |
| <p>*The basis for the <b>assumed risk</b> is the control group risk across studies. The <b>corresponding risk</b> (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the <b>relative effect</b> of the intervention (and its 95% CI).<br/> <b>CI:</b> confidence interval; <b>MD:</b> mean difference; <b>NA:</b> not applicable.</p> <p>GRADE Working Group grades of evidence<br/> <b>High quality:</b> further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.<br/> <b>Moderate quality:</b> further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.<br/> <b>Low quality:</b> further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.<br/> <b>Very low quality:</b> we are very uncertain about the estimate.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |                    |                                        |                                                               |

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

### Anmerkung/Fazit der Autoren

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

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

---

### Wark P et al., 2018 [24].

Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis

### Fragestellung

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

## **Methodik**

### Population:

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

### Intervention:

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

### Komparator:

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

### Endpunkte:

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

### Recherche/Suchzeitraum:

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

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17 trials (966 participants)

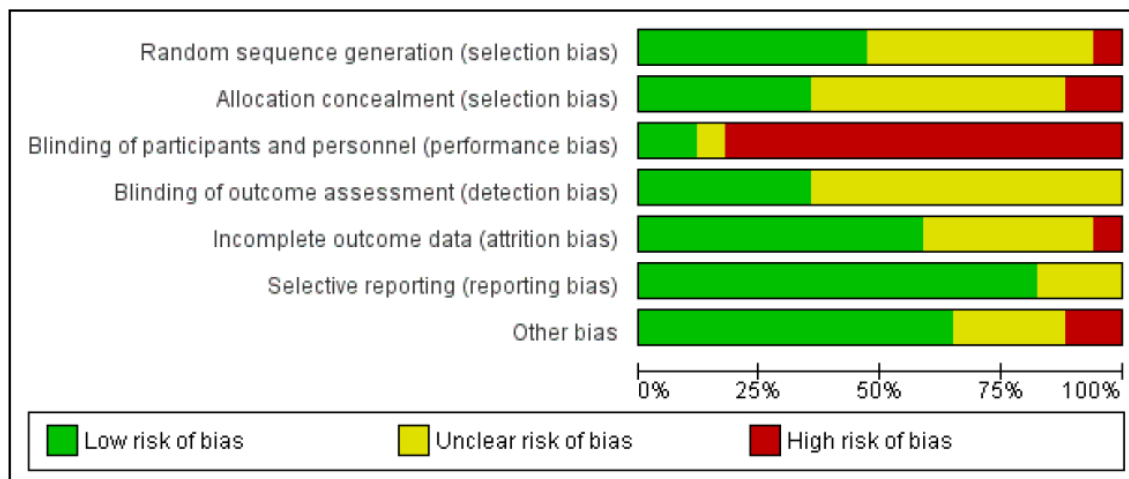
### Charakteristika der Population:

- age of participants ranged from four months to 63 years
- Most studies only recruited participants over the age of five or six years

- Three trials stated they tested for tolerance to hypertonic saline

#### Qualität der Studien:

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



#### Studienergebnisse:

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

| Hypertonic saline 3% to 7% versus isotonic saline for cystic fibrosis (stable lung disease) |                                                                                                          |                                                                                                                              |                          |                             |                                     |                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patient or population: adults and children with cystic fibrosis (stable lung disease)       |                                                                                                          |                                                                                                                              |                          |                             |                                     |                                                                                                                                                                                                              |
| Settings: outpatients                                                                       |                                                                                                          |                                                                                                                              |                          |                             |                                     |                                                                                                                                                                                                              |
| Intervention: hypertonic saline 3% to 7%                                                    |                                                                                                          |                                                                                                                              |                          |                             |                                     |                                                                                                                                                                                                              |
| Comparison: isotonic saline                                                                 |                                                                                                          |                                                                                                                              |                          |                             |                                     |                                                                                                                                                                                                              |
| Outcomes                                                                                    | Illustrative comparative risks* (95% CI)                                                                 |                                                                                                                              | Relative effect (95% CI) | No of participants (trials) | Quality of the evidence (GRADE)     | Comments                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                             | Assumed risk                                                                                             | Corresponding risk                                                                                                           |                          |                             |                                     |                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                             | Isotonic saline                                                                                          | Hypertonic saline 3%to 7%                                                                                                    |                          |                             |                                     |                                                                                                                                                                                                              |
| Mortality                                                                                   | Outcome not reported.                                                                                    |                                                                                                                              | NA                       | NA                          | NA                                  |                                                                                                                                                                                                              |
| FEV <sub>1</sub> (% predicted) change from baseline, short term<br>Follow-up: 4 weeks       | The mean change in FEV <sub>1</sub> (% predicted) ranged from -1.42 to 2.8 in the isotonic saline groups | The mean change in FEV <sub>1</sub> (%predicted) was 3.44 higher (0.67 higher to 6.21 higher) in the hypertonic saline group | NA                       | 225 (3 trials) <sup>1</sup> | ⊕○○○<br>very low <sup>2,4,5,6</sup> |                                                                                                                                                                                                              |
| FEV <sub>1</sub> (% predicted) change from baseline, long term<br>Follow-up: 48 weeks       | The mean change in FEV <sub>1</sub> (%predicted) was 2.44 in the isotonic saline group.                  | The mean change in FEV <sub>1</sub> (%predicted) was 2.31 higher (2.72 lower to 7.34 higher) in the hypertonic saline group  | NA                       | 134 (1 trial)               | ⊕⊕○○<br>low <sup>2,3</sup>          | The included trial also measured change in FEV <sub>1</sub> (%predicted) at: 12 weeks, MD 4.10 (95% CI -0.08 to 8.28) ; 24 weeks, MD 5.37 (95% CI 1.03 to 9.71) and 36 weeks, MD 3.63 (95% CI -1.56 to 8.82) |

|                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |                                |                                   |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Pulmonary exacerbations</b><br>Follow-up: up to 48 weeks | One trial showed that there were fewer exacerbations per year requiring intravenous antibiotic therapy in the hypertonic saline group than in the isotonic saline group and that the interval during which participants remained free of exacerbations was also significantly longer in the hypertonic saline group<br>The second trial found no significant differences in the mean number of exacerbations per year<br>There was no difference reported in hospitalisation rates between the hypertonic saline group and the controls | NA | 415<br>(2 trials)              | ⊕⊕○○<br>low <sup>2,8</sup>        |
| <b>Adverse events</b><br>Follow up: up to 48 weeks          | There were no significant difference between treatment groups in adverse events including cough, chest tightness, pharyngitis, haemoptysis, sinusitis, sneezing, tonsillitis and vomiting                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | NA | 589<br>(6 trials) <sup>9</sup> | ⊕○○○<br>very low <sup>2,4,5</sup> |

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

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

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

2. Downgraded once due to applicability: results apply only to those who can tolerate hypertonic saline.
3. Downgraded once due to imprecision; small sample size which did not achieve the targeted sample size generated by the power calculation.
4. Downgraded once due to risk of bias: high risk of detection bias as participants could discern the taste of the intervention and also limited information about trial methods.
5. Downgraded once due to imprecision: cross-over trials analysed as a parallel trials (due to available data) which is likely to over-estimate the within study variability and increase imprecision.
6. Downgraded once due to inconsistency: substantial heterogeneity ( $I^2 = 67\%$ ) which may have originated from different age groups recruited in the trials or different baseline levels of lung function.
7. Downgraded once due to applicability: results apply only to those who can tolerate hypertonic saline and the trial only included children aged 6 to 18 years, so results may not apply to adults.
8. Downgraded once due to risk of bias: one trial was at high risk of detection bias as participants could discern the taste of the intervention.
9. 4 trials (n = 104) were of a cross-over design.

- Measures of exercise capacity
  - o One study demonstrated a significant improvement in exercise tolerance (MD 0.88 (95% CI 0.19 to 1.57) and week 2, MD 1.01 (95% CI 0.18 to 1.84))
- Measures of QoL and symptom scores
  - o CFQ-R domain for parents or participants was assessed in three trials and this demonstrated no statistically significant improvement in the hypertonic saline group, MD 1.62 (95% CI -1.69 to 4.92)
  - o Two trials assessed symptom improvement after short-term treatment using simple VAS and found an improvement in feelings of better chest clearance, exercise tolerance and quality of sleep.
  - o In the long-term trials (48 weeks), Elkins showed treatment may improve some aspects of QoL in adults but not in children, while Rosenfeld showed no improvement in parent-reported QoL scores.



## Hypertonic saline compared with rhDNase with for cystic fibrosis

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

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

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

## Hypertonic saline compared with mannitol for cystic fibrosis

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

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

- no difference between groups in symptoms (cough)

### Fazit der Autoren

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

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

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

---

**Smith S et al., 2018 [21].**

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



## **Fragestellung**

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

## **Methodik**

### Population:

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

### Intervention:

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

### Komparator:

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

### Endpunkte:

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

### Recherche/Suchzeitraum:

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

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 trials

### Charakteristika der Population:

- Participants were both children and adults

### Qualität der Studien:

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

## Studienergebnisse:

### Colistimethat vs Tobramycin

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

#### GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

1. Downgraded once due to an unclear or high risk of bias across four out of the seven domains, particularly randomisation, allocation concealment and participant blinding.

2. Downgraded once due to LOCF analysis increasing risk of bias

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

4. Downgraded once for imprecision due to low event rates.

## Tobramycin vs Aztreonam

| TIS compared with AZLI for long-term therapy in CF                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                       |                                    |                          |                              |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patient population: children and adults with CF and <i>P. aeruginosa</i><br>Settings: outpatients<br>Intervention: AZLI 75 mg 3 times daily<br>Comparison: TIS 300 mg twice-daily                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                       |                                    |                          |                              |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Outcomes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Illustrative comparative risks* (95% CI)                                                                                                                                                                              |                                    | Relative effect (95% CI) | No of participants (studies) | Quality of the evidence (GRADE) | Comments                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Assumed risk                                                                                                                                                                                                          | Corresponding risk                 |                          |                              |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | TIS                                                                                                                                                                                                                   | AZLI                               |                          |                              |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>FEV<sub>1</sub> (% predicted):</b> mean relative change from baseline averaged across 3 cycles<br>Follow-up: 24 weeks                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | The MD between groups was -3.40 (95% CI -6.63 to -0.17), favouring AZLI                                                                                                                                               |                                    | NA                       | 268 (1)                      | ⊕⊕⊕○<br>moderate <sup>1</sup>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Pulmonary exacerbations:</b> need for additional antibiotics.<br>Follow-up: 24 weeks                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 576 per 1000                                                                                                                                                                                                          | 380 per 1000 (294 to 495 per 1000) | RR 0.66 (0.51 to 0.86)   | 268 (1)                      | ⊕⊕⊕○<br>moderate <sup>1</sup>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Quality of life:</b> mean change from baseline in CFQ-R respiratory symptom scale averaged across 3 cycles<br>Follow-up: 24 weeks                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | The mean (SD) change in CFQ-R score was 2.2 (17.7) in the TIS group<br>The mean change in CFQ-R score in the AZLI group was 4.10 points higher (0.06 points lower to 8.26 points higher).                             |                                    | NA                       | 268 (1)                      | ⊕⊕⊕○<br>moderate <sup>1</sup>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Survival</b><br>Follow-up: 24 weeks                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | See comments.                                                                                                                                                                                                         |                                    |                          | 268 (1)                      | ⊕⊕○○<br>low <sup>1,2</sup>      | 2 participants died during the trial, but neither were related to treatment and the treatment group was not specified                                                                                                                                                                                |
| <b>Antibiotic resistance:</b> change from baseline in <i>P. aeruginosa</i> CFU/g of sputum at week 24<br>Follow-up: 24 weeks                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | The mean (SD) change in log <sub>10</sub> CFU/g was -0.32 (1.87) in the TIS group.<br>The mean change in log <sub>10</sub> CFU/g in the AZLI group was 0.23 lower (0.76 lower to 0.3 log <sub>10</sub> CFU/g higher). |                                    | NA                       | 268 (1)                      | ⊕⊕⊕○<br>moderate <sup>1</sup>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Adverse events:</b> number of treatment-related adverse events<br>Follow-up: 24 weeks                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 129 per 1000                                                                                                                                                                                                          | 228 per 1000 (133 to 392 per 1000) | RR 1.77 (1.03 to 3.04)   | 268 (1)                      | ⊕⊕⊕○<br>moderate <sup>1</sup>   | Whilst treatment-related events were significantly more likely in the AZLI treated group ( $P < 0.04$ ), the difference in serious adverse events (also more likely in the AZLI group) did not quite reach significance. No significant difference was reported for any other reported adverse event |
| * The basis for the <b>assumed risk</b> (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The <b>corresponding risk</b> (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the <b>relative effect</b> of the intervention (and its 95% CI).<br><b>AZLI:</b> aztreonam lysine for inhalation; <b>CFQ-R:</b> cystic fibrosis questionnaire - revised; <b>CFU:</b> colony forming units; <b>CI:</b> confidence interval; <b>FEV<sub>1</sub>:</b> forced expiratory volume at 1 second; <b>FVC:</b> forced vital capacity; <b>MD:</b> mean difference; <b>P. aeruginosa:</b> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; <b>RR:</b> risk ratio; <b>SD:</b> standard deviation; <b>TIS:</b> tobramycin for inhalation solution. |                                                                                                                                                                                                                       |                                    |                          |                              |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| GRADE Working Group grades of evidence<br><b>High quality:</b> further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.<br><b>Moderate quality:</b> further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.<br><b>Low quality:</b> further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.<br><b>Very low quality:</b> we are very uncertain about the estimate.                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                       |                                    |                          |                              |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

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

## Levofloxacin vs. Tobramycin

LIS compared with TIS for long-term therapy in CF

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

**Settings:** outpatients

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

**Comparison:** TIS 300 mg/5 mL twice daily

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

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

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

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

1. Downgraded once due to indirectness. Quality of life was measured by the CFQ-R score but no data was provided, just a summary. It is unclear which participants were included in this outcome.
2. Downgraded once due to publication bias as the results were not presented in full for this outcome.

## Fazit der Autoren

Inhaled anti-pseudomonal antibiotic treatment probably improves lung function and reduces exacerbation rate, but pooled estimates of the level of benefit were very limited. The best evidence is for inhaled tobramycin. More evidence from trials measuring similar outcomes in

the same way is needed to determine a better measure of benefit. Longer-term trials are needed to look at the effect of inhaled antibiotics on quality of life, survival and nutritional outcomes.

---

**Somaraju UR et al., 2016 [22].**

Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis.

**Fragestellung**

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

**Methodik**Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

- placebo or other PERT preparations

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Pulmonology and the Journal of Cystic Fibrosis.), trials database Clinicaltrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform

- Date of the most recent search of the Group's register: July 2016.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

#### Qualität der Studien:

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

#### Studienergebnisse:

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

### **Fazit der Autoren**

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



### 3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

### 3.4 Leitlinien

---

**Ren CL et al., 2018 [20].**

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

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

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

##### LoE/GoR

- GRADE-System

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

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



#### Sonstige methodische Hinweise

- Keine Gültigkeit bzw. Updateprozess beschrieben

#### **Empfehlung**

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

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

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

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

---

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

Cystic Fibrosis: diagnosis and management

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

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

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### LoE

- GRADE

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

#### GoR

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

#### Sonstige methodische Hinweise

- keine direkte Verknüpfung der Empfehlung mit der Evidenz

### **Empfehlung**

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

#### **Mucoactive agents**

#### Consideration of clinical benefits and harms

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Recommendations:

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

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

## **Immunomodulatory agents**

### Consideration of clinical benefits and harms

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

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

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

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

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

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

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

### Recommendations

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

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

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

## **Nutritional Interventions**

### Consideration of clinical benefits and harms

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

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

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

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

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

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

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

## Recommendations

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

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

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

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

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

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

## **Exocrine pancreatic insufficiency**

### Consideration of clinical benefits and harms

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

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

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

### Recommendations

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

#### Referenzen aus Leitlinien

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

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

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

---

## **Lahiri T et al., 2016 [17].**

### *Cystic Fibrosis Foundation*

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

### **Fragestellung**

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

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

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

### Recherche/Suchzeitraum:

- Suche in Medline in 2014 (keine exakte Angabe)

### LoE

- nicht bewertet

### GoR

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

### Sonstige methodische Hinweise

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

## Empfehlungen

| Topic | Recommendation Statement | Grade or Consensus | Previous Guideline(s) |
|-------|--------------------------|--------------------|-----------------------|
|-------|--------------------------|--------------------|-----------------------|

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



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

### Bronchodilators

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

### Hypertonic Saline

Several studies have demonstrated safety and tolerability of 7% hypertonic saline (HS) in infants and young children.<sup>69–71</sup> Unlike a study in older individuals with CF,<sup>72</sup> a randomized controlled trial of 344 children <5 years failed to show a reduction in the primary endpoint of pulmonary exacerbation rate.<sup>73</sup> However, in 2 small studies that were part of this larger trial, infant lung function and the LCI did demonstrate improvement in subjects receiving 7% HS.<sup>73</sup>

<sup>74</sup> Given

these findings, the CF Foundation recommends that HS be offered to patients based on individual circumstances, either for chronic use or during acute pulmonary exacerbation. Further studies may alter this recommendation. (Recommendation 20.)

### Dornase Alfa

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

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

### Systemic and Inhaled Corticosteroids

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

### Ibuprofen

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

### Azithromycin

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

#### Referenzen aus Leitlinien

2. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al; Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fi brosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):680–689

69. Subbarao P, Balkovec S, Solomon M, Ratjen F. Pilot study of safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in infants with cystic fi brosis. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(5):471–476

70. Dellon EP, Donaldson SH, Johnson R, Davis SD. Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fi brosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(11):1100–1106

71. Rosenfeld M, Davis S, Brumback L, et al. Inhaled hypertonic saline in infants and toddlers with cystic fi brosis: short-term tolerability, adherence, and safety. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(7):666–671

72. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al; National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fi brosis. *N Engl J Med*. 2006;354(3):229–240

73. Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, et al; ISIS Study Group. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fi brosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(21):2269–2277

74. Subbarao P, Stanojevic S, Brown M, et al. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis. A pilot study using inhaled hypertonic saline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(4):456–460
75. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, et al; Pulmozyme Early Intervention Trial Study Group. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr.* 2001;139(6):813–820
76. McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC, Amin RS, Seid M. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections, and dornase alfa use. *J Pediatr.* 2008;153(6):752–757
77. Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD001127
78. Furuya ME, Lezana-Fernández JL, Vargas MH, Hernández-Sierra JF, Ramírez-Figueroa JL. Efficacy of human recombinant DNase in pediatric patients with cystic fibrosis. *Arch Med Res.* 2001;32(1):30–34
79. Shah PL, Conway S, Scott SF, et al. A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4-year period. *Respiration.* 2001;68(2):160–164
80. Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, et al; Investigators of the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36(5):427–432
81. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, et al; Scientific Advisory Group and Investigators and Coordinators of Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Clinical use of dornase alpha is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(6):545–553
82. Amin R, Subbarao P, Lou W, et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2011;37(4):806–812
83. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. *Chest.* 2005;128(4):2327–2335
84. Nasr SZ, Kuhns LR, Brown RW, Hurwitz ME, Sanders GM, Strouse PJ. Use of computerized tomography and chest x-rays in evaluating efficacy of aerosolized recombinant human DNase in cystic fibrosis patients younger than age 5 years: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31(5):377–382
85. Rozov T, de Oliveira VZ, Santana MA, et al; Pulmozyme Study Group. Dornase alfa improves the health-related quality of life among Brazilian patients with cystic fibrosis—a one-year prospective study. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(9):874–882
86. Wagener JS, Rock MJ, McCubbin MM, Hamilton SD, Johnson CA, Ahrens RC; Pulmozyme Pediatric Bronchoscopy Study Group. Aerosol delivery and safety of recombinant human deoxyribonuclease in young children with cystic fibrosis: a bronchoscopic study. *J Pediatr.* 1998;133(4):486–491
87. McKenzie SG, Chowdhury S, Strandvik B, Hodson ME; Investigators of the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(10):928–937
88. Ratjen F, Saiman L, Mayer-Hamblett N, et al. Effect of azithromycin on systemic markers of inflammation in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest.* 2012;142(5):1259–1266
89. Saiman L, Mayer-Hamblett N, Anstead M, et al; AZ0004 Macrolide Study Team. Open-label, follow-on study of azithromycin in pediatric patients with CF uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(7):641–648
90. Renna M, Schaffner C, Brown K, et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. *J Clin Invest.* 2011;121(9):3554–3563
91. Levy I, Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, et al. Multicenter cross-sectional study of nontuberculous mycobacterial infections among cystic fibrosis patients, Israel. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(3):378–384
92. Binder AM, Adjemian J, Olivier KN, Prevots DR. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections and associated chronic macrolide use among persons with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(7):807–812

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

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

| # | Suchfrage                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Cystic Fibrosis[mh]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 2 | "cystic fibrosis"[Title/Abstract]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 3 | "mucoviscidosis"[Title/Abstract]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 4 | #1 OR #2 OR #3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 5 | (#4) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))) |
| 6 | (#5) AND ("2013/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 06.12.2018

| # | Suchfrage                                                                                                                                                                                                                          |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Cystic Fibrosis[mh]                                                                                                                                                                                                                |
| 2 | "cystic fibrosis"[Title/Abstract]                                                                                                                                                                                                  |
| 3 | "mucoviscidosis"[Title/Abstract]                                                                                                                                                                                                   |
| 4 | #1 OR #2 OR #3                                                                                                                                                                                                                     |
| 5 | (#4) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[ti] OR recommendation*[ti]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp]))) |
| 6 | (#5) AND ("2013/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])                                                                                                                                                                                       |

## Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie: zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsaußchluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 13.12.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-507/AM-RL-I-OTC-2018-11-09.pdf>.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 13.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung\\_2017-11-04.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2017-11-04.pdf).
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tezacaftor/Ivacaftor vom 16.05.2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 21.05.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3785/2019-05-16\\_AM-RL-XII\\_Tezacaftor-Ivacaftor\\_D-408.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3785/2019-05-16_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage I - OTC-Übersicht: Nummer 4 (Azidosetherapeutika) und Nummer 36 (Pankreasenzyme) vom 21. Juni 2012 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 13.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1507/2012-06-21\\_AM-RL-OTC\\_Nr-4-und-36\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1507/2012-06-21_AM-RL-OTC_Nr-4-und-36_BAnz.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III Nummer 25 – Enzympräparate in fixen Kombinationen vom 18. Dezember 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 13.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2134/2014-12-18\\_AM-RL-III\\_Nr25-Enzympraeparate\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2134/2014-12-18_AM-RL-III_Nr25-Enzympraeparate_BAnz.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Heilmittel-Richtlinie (HeilM-RL): Aufnahme der ambulanten Ernährungsberatung bei seltenen angeborenen Stoffwechselerkrankungen und Mukoviszidose vom 16. März 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 13.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2907/2017-03-16\\_HeilM-RL\\_Ernaehrungsberatung-Stoffwechselerkrank-Mukoviszidose\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2907/2017-03-16_HeilM-RL_Ernaehrungsberatung-Stoffwechselerkrank-Mukoviszidose_BAnz.pdf).
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Heilmittel-Richtlinie (HeilM-RL): Ernährungstherapie und weitere Änderungen vom 21. September 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 13.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3072/2017-09-21\\_HeilM-RL\\_Ernaehrungstherapie\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3072/2017-09-21_HeilM-RL_Ernaehrungstherapie_BAnz.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie ambulante spezialfachärztliche Versorgung § 116b SGB V: Änderung der Anlage 2; Ergänzung Buchstabe b (Mukoviszidose) vom 15. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 13.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2825/2016-12-15\\_ASV-RL\\_Ergaenzung-Mukoviszidose\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2825/2016-12-15_ASV-RL_Ergaenzung-Mukoviszidose_BAnz.pdf).

9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL): in der Fassung vom 19. Mai 2011; veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 96 (S. 2247) vom 30. Juni 2011; in Kraft getreten am 1. Juli 2011; zuletzt geändert am 21. September 2017; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 23.11.2017 B1 in Kraft getreten am 1. Januar 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 12.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1484/HeilM-RL\\_2017-09-21\\_iK-2018-01-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1484/HeilM-RL_2017-09-21_iK-2018-01-01.pdf).
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL): in der Fassung vom 19. Mai 2011; veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 96 (S. 2247) vom 30. Juni 2011; in Kraft getreten am 1. Juli 2011; zuletzt geändert am 21. September 2017; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 23.11.2017 B1 in Kraft getreten am 1. Januar 2018; zweiter Teil Zuordnung der Heilmittel zu Indikationen [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 12.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3064/HeilM-RL\\_2017-09-21\\_iK-2018-01-01\\_Heilmittelkatalog.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3064/HeilM-RL_2017-09-21_iK-2018-01-01_Heilmittelkatalog.pdf).
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V in der Fassung vom 21. März 2013; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 19.07.2013 B1); in Kraft getreten am 20. Juli 2013; zuletzt geändert am 17. Mai 2018; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 15.08.2018 B1); in Kraft getreten am 16. August 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 13.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1642/ASV-RL\\_2018-05-17\\_iK-2018-08-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1642/ASV-RL_2018-05-17_iK-2018-08-16.pdf).
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. August 2018 - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren) [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 12.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-344/2018-08-02\\_Geltende-Fassung\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_D-339.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-344/2018-08-02_Geltende-Fassung_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339.pdf).
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. Juni 2016 - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 2 bis einschließlich 5 Jahre, ab 18 Jahren mit der R117H-Mutation im CFTR-Gen) [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 12.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-206/2016-06-02\\_Geltende-Fassung\\_Ivacaftor\\_nAWG\\_D-200.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-206/2016-06-02_Geltende-Fassung_Ivacaftor_nAWG_D-200.pdf).
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. Juni 2016 - Lumacaftor/Ivacaftor [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 12.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-207/2016-06-02\\_Geltende-Fassung\\_Lumacaftor\\_Ivacaftor\\_D-204.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-207/2016-06-02_Geltende-Fassung_Lumacaftor_Ivacaftor_D-204.pdf).
15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 07. Februar 2013 - Ivacaftor [online]. Berlin (GER): GBA; 2013. [Zugriff: 12.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-36/2013-02-07\\_Geltende-Fassung\\_Ivacaftor\\_D-034.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-36/2013-02-07_Geltende-Fassung_Ivacaftor_D-034.pdf).
16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Februar 2015 - Ivacaftor (neues

Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Erweiterung auf mehrere Gating Mutationen) [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 12.12.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-134/2015-02-19\\_Geltende-Fassung\\_Ivacaftor\\_nAWG\\_D-133.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-134/2015-02-19_Geltende-Fassung_Ivacaftor_nAWG_D-133.pdf).

17. **Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME, et al.** Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 2016;137(4):e20151784.
18. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Cystic Fibrosis: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 12.12.2018]. (NICE guideline; Band NG78). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/evidence/full-guideline-pdf-4610685853>.
19. **Nevitt S, Thornton J, Murray C, Dwyer T.** Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(2):Cd008649. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008649.pub3>.
20. **Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, et al.** Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15(3):271-280.
21. **Smith S, Rowbotham N, Regan K.** Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(3):Cd001021. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001021.pub3>.
22. **Somaraju U, Solis-Moya A.** Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(11):Cd008227. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008227.pub3>.
23. **Southern K, Patel S, Sinha I, Nevitt S.** Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(8):Cd010966. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub2>.
24. **Wark P, McDonald V.** Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(9):Cd001506. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001506.pub4>.
25. **Yang C, Montgomery M.** Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(9):Cd001127. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub4>.