

Zusammenfassende Dokumentation

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

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Lumacaftor/Ivacaftor

Vom 18. März 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	15
4.	Verfahrensablauf.....	15
5.	Beschluss	17
6.	Anhang	25
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	25
B.	Bewertungsverfahren	31
1.	Bewertungsgrundlagen	31
2.	Bewertungsentscheidung.....	31
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	31
2.2	Nutzenbewertung	31
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	40
5.1	Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited.....	40

5.2	Stellungnahme des BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. ...	86
5.3	Stellungnahme der BIO Deutschland e. V.	93
5.4	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	108
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	119
5.6	Stellungnahme Dr. Poplawska	123
5.7	Stellungnahme der AGAM, FGM, GPP	131
D.	Anlagen.....	156
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	156
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	167

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 pharmazeutische Unternehmer hat für die zu bewertende Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) am 15. Dezember 2015 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 15. August 2019 wurde für die Patientenpopulation Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose eine Befristung bis zum 1. Oktober 2021 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Orkambi am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 28. September 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.03.2022):

Orkambi Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Best-Supportive-Care.

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. 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:
Aztreonam², Carbocistein³, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa², Levofloxacin⁴, Meronem, Mannitol⁴, Pankreatin, Tobramycin².
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung der CF grundsätzlich ernährungsbezogene Maßnahmen, die Unterstützung der Atemfunktion und Physiotherapie (i.S. der Heilmittel-RL) in Frage.
- zu 3. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Kinder im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 5 Jahren“ liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
Folgende Beschlüsse des G-BA über die frühe Nutzenbewertung bei älteren Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegen vor:
- Tezacaftor/Ivacaftor: Beschluss vom 20. Mai 2021, Kinder ab 6 bis < 12 Jahren, Zusatznutzen ist nicht belegt
 - Ivacaftor: Beschluss vom 20. Mai 2021, Kinder ab 6 bis < 12 Jahren, Zusatznutzen ist nicht belegt
 - Tezacaftor/Ivacaftor: Beschluss vom 17. Dezember 2020, Personen ab 12 Jahren, Zusatznutzen ist nicht belegt
 - Ivacaftor: Beschluss vom 20. Februar 2020, Personen ab 12 Jahren, Zusatznutzen ist nicht belegt

² ab 6 Jahren zugelassen

³ derzeit nicht verfügbar

⁴ nur für Erwachsene zugelassen

- Lumacaftor/Ivacaftor: Beschluss vom 2. August 2018, Kinder im Alter von 6 Jahren bis < 12 Jahren, Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
- Lumacaftor/Ivacaftor: Beschluss vom 2. Juni 2016, Personen ab 12 Jahren, Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Es stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur symptomatischen Therapie zur Verfügung. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Ceftazidin, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion, Physiotherapie. Bei CF erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC).

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) wie folgt bewertet:

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von LUM/IVA bei Kindern mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wird die Studie VX16-809-121 (nachfolgend Studie 121) herangezogen. Bei der Studie 121 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde 2-teilige Studie, in der im 1. Teil LUM/IVA + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde. Im Anschluss an die 48-wöchige doppelblinde Behandlungsphase werden im 2. Teil der Studie alle Patientinnen und Patienten für weitere 48 Wochen mit LUM/IVA behandelt.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose eingeschlossen, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Gemäß Einschlusskriterien der Studie war die Diagnose der zystischen Fibrose darüber definiert, dass die Schweißchloridkonzentration ≥ 60 mmol/l betrug und eine klinische Manifestation vorlag. Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die eine akute Infektion der oberen oder unteren Atemwege oder eine pulmonale Exazerbation hatten. Außerdem sollte die

Basismedikation zur Behandlung der zystischen Fibrose innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Behandlung stabil beibehalten werden.

Insgesamt wurden in die Studie 51 Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit LUM/IVA + BSC oder Placebo + BSC zugeteilt. Die Studie wurde ausschließlich in Deutschland durchgeführt.

Die Dosierung von LUM/IVA erfolgte in der Studie 121 gemäß den Angaben in der Fachinformation. In beiden Studienarmen erfolgte jeweils zusätzlich eine begleitende Basistherapie.

Aus den vorgelegten Daten im Dossier sowie aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten geht hervor, dass die Kinder zum Studieneinschluss und im Verlauf der Studie 121, eine umfassende symptomatische Therapie erhielten, die unter anderem inhalative Medikation (Kochsalzlösung, Mukolytika, Bronchodilatoren), Antibiotika, Verdauungsenzyme, Vitamine sowie Physiotherapie beinhaltete.

Aus den im Dossier und im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten lässt sich nicht entnehmen, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten Therapieanpassungen der Begleitbehandlung im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung der Frequenz der symptomatischen Therapie im Verlauf der Studie 121 möglich waren. Da unklar bleibt, ob die in der Studie 121 eingesetzte Begleitbehandlung eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC darstellt, verbleiben diesbezügliche Unsicherheiten.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Änderung des Global Chest Scores gemessen anhand einer Magnetresonanztomographie (MRT) erhoben. Des Weiteren wurden Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen erfasst.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zusätzlich die nicht randomisierte vergleichende Kohortenstudie VX14-809-108 (Vergleichskohorte ausschließlich Personen mit heterozygoter F508del Mutation) und die einarmige Studie VX16-809-116 vorgelegt. Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers zusätzlich der 2. Teil der Studie 121 (einarmig, 96-Wochen Daten) vorgelegt. Die Studien VX14-809-108, VX16-809-116 und die einarmige Extensionsstudie 121 werden aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie 121 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierung und wegen pulmonaler Exazerbationen

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

Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigte sich in der Studie 121 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score

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

In der Studie 121 zeigt sich für den BMI z-Score ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

Schweißchloridkonzentration (mmol/l)

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

Der Endpunkt Schweißchloridkonzentration wurde in der Studie 121 als absolute Veränderung zu Woche 48 erhoben. Es zeigt sich für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Lung Clearance Index (LCI_{2,5})

Der Lung Clearance Index ist ein Maß für die Beurteilung der Ventilationsinhomogenität der Lunge und wird anhand des Gasauswaschtests gemessen. In der Studie wurde die absolute Veränderung des LCI_{2,5} nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Studienbeginn gemessen.

Der LCI_{2,5} wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCI_{2,5} ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI_{2,5} zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCI_{2,5} als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Da jedoch Langzeitdaten für den LCI_{2,5} fehlen, ist die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, eingeschränkt.

Für den LCI_{2,5} wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

MRT-Score

MRT-Scores werden in der klinischen Praxis in der vorliegenden Indikation bei 2-5-jährigen Kindern standardmäßig zur Verlaufskontrolle eingesetzt.

Da eine Veränderung im MRT-Score nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.

Für den MRT Global Chest Score, MRT Morphological Chest Score und MRT Perfusion Chest Score wurde in der Studie 121 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Lebensqualität

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 121 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs traten in der Studie 121 keine Ereignisse auf. Daraus ergibt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Gesamtbewertung

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf von LUM/IVA zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie 121 herangezogen. Aus dieser Studie ergeben sich Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität sowie Nebenwirkungen.

In der Studie 121 traten keine Todesfälle auf.

Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen sowie LCI_{2,5} und für den ergänzend dargestellten Endpunkt MRT-Score ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Im Endpunkt BMI z-Score ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Im ergänzend dargestellten Endpunkt Schweißchloridkonzentration wurde ein statistisch signifikanter Vorteil von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 121 nicht erhoben.

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

Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. ist die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose – wie die hier zu betrachtenden Kinder – noch relativ wenige Symptome aufweisen. Dadurch lässt sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt messen. So zeigt sich die Symptomlast und Verbesserung der Symptome im LUM/IVA-Arm stärker bei den Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren im Vergleich zu den Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren.

Für Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren zeigte sich für den aufgrund seiner klinischen Bedeutung zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose herangezogenen Endpunkt LCI_{2,5} ein Vorteil von LUM/IVA gegenüber BSC.

Bei älteren Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden Vorteile für LUM/IVA gegenüber BSC festgestellt. Darunter zählen die patientenrelevanten Endpunkte BMI bzw. BMI z-Score und pulmonale Exazerbationen.

In Anbetracht des Vorteils im BMI bzw. BMI z-Score bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren und Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren sowie der Vorteile von LUM/IVA bei den älteren Patientinnen und Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie ≥ 12 Jahren in den oben genannten Endpunkten und vor dem Hintergrund, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, die Ausprägung der Symptome erst mit zunehmendem Alter stärker wird, und angesichts der übereinstimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapien in den drei Populationen, wird der festgestellte Zusatznutzen in den Populationen ≥ 6 bis < 12 Jahre (Beschluss vom 02.08.2018) und ≥ 12 Jahre (Beschluss vom 02.06.2016) in der Gesamtabwägung berücksichtigt. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, ist das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar.

Fazit

Zusammengenommen ergibt sich für LUM/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind auf Grundlage der Ergebnisse der Studie 121, und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie der Ergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie 121 bei Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren, unter Berücksichtigung der Bewertung von LUM/IVA bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren.

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Orkambi® mit dem Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) nach Fristablauf. LUM/IVA ist indiziert zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

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

Für die Nutzenbewertung von LUM/IVA wurde die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie 121 herangezogen.

In der Studie 121 traten keine Todesfälle auf.

Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen sowie LCI_{2,5} ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Im Endpunkt BMI z-Score ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 121 nicht erhoben.

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmen ergänzend vorgelegten Studien VX14-809-108, VX16-809-116 und die einarmige Extensionsstudie 121 werden aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

Zusammengenommen ergibt sich für LUM/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind auf Grundlage der Ergebnisse der Studie 121, und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie der Ergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (19. November 2021) 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 ausgegangen⁵.

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

1. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit bestätigter homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen liegt bei 45,81 %⁶ (3665 Patientinnen und Patienten).
2. Der Anteil der Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 9 %⁶ (330 Patientinnen und Patienten).
3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,08 % ergeben sich 291 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Orkambi (Wirkstoff: Lumacaftor/Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Februar 2022):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2022).

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.

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.

⁵ [Mukoviszidose e.V. - Bundesverband Cystische Fibrose \(CF\)](#) Webseite Mukoviszidose e.V.

⁶ Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019. 2020.

Für die Berechnung der Dosierung in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von 2-Jährigen beträgt 14,1 kg und von 5-Jährigen 20,8 kg.⁷

Für Lumacaftor/Ivacaftor variiert die empfohlene Dosierung für Kinder in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Gemäß Fachinformation erhalten Kinder ab einem Körpergewicht von 14 kg 2 x täglich 150 mg/ 188 mg Lumacaftor/Ivacaftor.

Da die Best-Supportive-Care-Behandlung der zystischen Fibrose patientenindividuell erfolgt, können vorliegend keine konkreten Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden. Darüber hinaus erfolgt die Best-Supportive-Care-Behandlung sowohl im Rahmen des zu bewertenden Arzneimittels Lumacaftor/Ivacaftor als auch im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lumacaftor/Ivacaftor	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lumacaftor/ Ivacaftor	150 mg/ 188 mg	300 mg / 366 mg	2 x 150 mg/ 188 mg	365	730 x 150 mg/ 188 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

⁷ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchsc hnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lumacaftor 150 mg / Ivacaftor 188 mg	56 GRA	12 076,43 €	1,77 €	689,09 €	11 385,57 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: GRA = Granulat					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2022

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. Bürokratiekostenermittlung

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 29. Januar 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 28. September 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. September 2021 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 Lumacaftor/Ivacaftor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 23. Dezember 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Januar 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Februar 2022 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 9. März 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. März 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Februar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Februar 2022 1. März 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. März 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. März 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Lumacaftor/Ivacaftor (Neubewertung nach Fristablauf: zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen, ≥ 2 bis 5 Jahre)

Vom 18. März 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. März 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. Februar 2022 (BAnz AT 30.06.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**
 - 1. Die Angaben zu Lumacaftor/Ivacaftor in der Fassung des Beschlusses vom 15. August 2019 (BAnz AT 09.09.2019 B2) werden aufgehoben.**
 - 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor wie folgt ergänzt:**

Lumacaftor/Ivacaftor

Beschluss vom: 18. März 2022

In Kraft getreten am: 18. März 2022

BAnz AT 14.04.2022 B11

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. Januar 2019):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. März 2022):

Orkambi Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

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 Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-122) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede, auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Personen ≥ 6 bis < 12 Jahren und ≥ 12 Jahren.
Morbidität	↑	Vorteil im BMI z-Score, sowie Vorteile unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Personen ≥ 6 bis < 12 Jahren und ≥ 12 Jahren.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Personen ≥ 6 bis < 12 Jahren und ≥ 12 Jahren.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede, auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Personen ≥ 6 bis < 12 Jahren und ≥ 12 Jahren.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

RCT VX16-809-121: Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) vs. BSC, 48 Wochen

Studie VX16-809-121	Lumacaftor/ Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	35	0 (0)	16	0 (0)	-

Studie VX16-809-121 Endpunkt- kategorie Endpunkt	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Lumacaftor/ Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änder- ung Woche 48 MW (SE)	MD [95 %- KI]; p-Wert
Morbidität							
Lung Clearance Index (LCI _{2,5})							
absolute Veränderung	35	8,86 (2,01)	-0,38 (0,22) ^b	16	8,97 (2,42)	0,32 (0,32) ^b	-0,70 [-1,48; 0,07]; 0,075 ^c
Body-Mass-Index (BMI)							
absolute Veränderung [kg/m ²]	32	15,41 (1,28)	0,07 (0,65) ^d	16	15,77 (1,49)	-0,36 (0,61) ^d	0,43 [0,04; 0,82]; 0,033 ^e
altersab- hängiger z- Score, absolute Veränderung	32	-0,25 (1,14)	0,17 (0,10) ^f	16	0,06 (1,03)	-0,24 (0,15) ^f	0,41 [0,05; 0,77]; 0,027 ^g
Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt) ²							
absolute Veränderung [mmol/l]	34	104,01 (16,65)	77,77 (16,65)	16	100,59 (7,93)	101,88 (9,16)	-26,29 [- 36,58; - 15,99]; p < 0,001
MRT-Score (ergänzend dargestellt) ²							
MRT Global Chest Score ^h	34	17,65 (9,67)	16,0 (9,41)	15	21,40 (9,34)	21,13 (11,05)	-1,45 [-5,51; 2,61]; p=0,475
MRT Morphological Chest Score	34	13,65 (7,33)	12,75 (6,99)	15	17,00 (7,59)	16,07 (9,50)	-0,13 [-3,02; 2,76]; p=0,929
MRT Perfusion Chest Score	34	4,00 (2,83)	3,25 (2,70)	16	4,31 (2,41)	4,81 (2,17)	-1,16 [-2,73; 0,42]; p=0,147

² Daten aus dem Dossier

Studie VX16-809-121 Endpunktkategorie Endpunkt	Lumacaftor/ Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Anzahl Ereignisse nE (nE/ Patienten- jahre) ⁱ	N	Anzahl Ereignisse nE (nE/ Patienten- jahre) ⁱ	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität					
pulmonale Exazerbationen	35	26 (0,75)	16	19 (1,17)	k. A.
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	35	5 (0,14)	16	1 (0,06)	k. A.
	Lumacaftor/ Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^j
pulmonale Exazerbationen	35	15 (42,9)	16	10 (62,5)	0,69 [0,40; 1,18]; 0,170
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	35	5 (14,3)	16	1 (6,3)	2,29 [0,29; 18,00]; 0,432

Studie VX16-809-121 Endpunktkategorie Endpunkt	Lumacaftor/ Ivacaftor + BSC	Placebo + BSC	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Studie VX16-809-121		nicht erhoben	

Studie VX16-809-121	Lumacaftor/ Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
Endpunktkategorie Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UEs ^k (ergänzend dargestellt)	35	34 (97,1)	16	16 (100)	–
SUEs ^k	35	4 (11,4)	16	1 (6,3)	1,83 [0,22; 15,08]; 0,733 ^l
Abbruch wegen UEs ^k	35	0 (0)	16	0 (0)	–
a) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b) mittlere Änderung bis Woche 48: MW (SE) aus MMRM c) MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf (bis Woche 48) gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar d) Änderung zu Woche 48: MW (SD) deskriptiv e) Berechnung des IQWiG aus Angaben zur Änderung zu Woche 48 f) Änderung zu Woche 48: MW (SE) aus MMRM g) MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderung von Studienbeginn zu Woche 48 dar h) Primärer Endpunkt der Studie VX16-809-121 i) Der pU berechnet die Ereignisrate (nE/Patientenjahre) aus der Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre (Summe der Beobachtungsdauer aller in die Analyse eingegangenen Patientinnen und Patienten in Tagen geteilt durch 336). j) generalisiertes lineares Modell unter Verwendung der Binomialverteilung und einer log-link-Funktion k) ohne PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“ l) p-Wert: Berechnung des IQWiG Abkürzungen: BSC: Best-Supportive-Care; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LCI: Lung Clearance Index; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; nE: Anzahl der Ereignisse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

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

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

ca. 290 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Orkambi (Wirkstoffkombination: Lumacaftor/Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Februar 2022):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lumacaftor/Ivacaftor	148 419,04 €
+ Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 1. März 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. März 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Lumacaftor/Ivacaftor
(Neubewertung nach Fristablauf: zystische Fibrose,
homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen, ≥ 2 bis 5 Jahre)**

Vom 18. März 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. März 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. Februar 2022 (BANz AT 30.03.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Lumacaftor/Ivacaftor in der Fassung des Beschlusses vom 15. August 2019 (BANz AT 09.09.2019 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor wie folgt ergänzt:

Lumacaftor/Ivacaftor

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. Januar 2019):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. März 2022):

Orkambi Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

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 Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede, auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Personen ≥ 6 bis < 12 Jahren und ≥ 12 Jahren.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-122), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Morbidität	↑	Vorteil im BMI z-Score, sowie Vorteile unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Personen ≥ 6 bis < 12 Jahren und ≥ 12 Jahren.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Personen ≥ 6 bis < 12 Jahren und ≥ 12 Jahren.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede, auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Personen ≥ 6 bis < 12 Jahren und ≥ 12 Jahren.

Erläuterungen:

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

RCT VX16-809-121: Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) vs. BSC, 48 Wochen

Studie VX16-809-121 Endpunktkategorie Endpunkt	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert

Mortalität

Gesamtmortalität	35	0 (0)	16	0 (0)	–
------------------	----	-------	----	-------	---

Studie VX16-809-121 Endpunktkategorie Endpunkt	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert

Morbidität

Lung Clearance Index (LCI_{2,5})

absolute Veränderung	35	8,86 (2,01)	–0,38 (0,22) ^b	16	8,97 (2,42)	0,32 (0,32) ^b	–0,70 [–1,48; 0,07]; 0,075 ^c
----------------------	----	----------------	------------------------------	----	----------------	-----------------------------	---

Body-Mass-Index (BMI)

absolute Veränderung [kg/m ²]	32	15,41 (1,28)	0,07 (0,65) ^d	16	15,77 (1,49)	–0,36 (0,61) ^d	0,43 [0,04; 0,82]; 0,033 ^e
altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung	32	–0,25 (1,14)	0,17 (0,10) ^f	16	0,06 (1,03)	–0,24 (0,15) ^f	0,41 [0,05; 0,77]; 0,027 ^g

Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt)²

absolute Veränderung [mmol/l]	34	104,01 (16,65)	77,77 (16,65)	16	100,59 (7,93)	101,88 (9,16)	–26,29 [–36,58; –15,99]; p < 0,001
----------------------------------	----	-------------------	------------------	----	------------------	------------------	--

MRT-Score (ergänzend dargestellt)²

MRT Global Chest Score ^h	34	17,65 (9,67)	16,0 (9,41)	15	21,40 (9,34)	21,13 (11,05)	–1,45 [–5,51; 2,61]; p = 0,475
-------------------------------------	----	-----------------	----------------	----	-----------------	------------------	--------------------------------------

² Daten aus dem Dossier



Studie VX16-809-121 Endpunktkategorie Endpunkt	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC			Placebo + BSC			Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
MRT Morphological Chest Score	34	13,65 (7,33)	12,75 (6,99)	15	17,00 (7,59)	16,07 (9,50)	-0,13 [-3,02; 2,76]; p = 0,929
MRT Perfusion Chest Score	34	4,00 (2,83)	3,25 (2,70)	16	4,31 (2,41)	4,81 (2,17)	-1,16 [-2,73; 0,42]; p = 0,147

Studie VX16-809-121 Endpunktkategorie Endpunkt	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Anzahl Ereignisse nE (nE/Patientenjahre) ⁱ	N	Anzahl Ereignisse nE (nE/Patientenjahre) ⁱ	Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert

Morbidität

pulmonale Exazerbationen	35	26 (0,75)	16	19 (1,17)	k. A.
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	35	5 (0,14)	16	1 (0,06)	k. A.

	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ⁱ
pulmonale Exazerbationen	35	15 (42,9)	16	10 (62,5)	0,69 [0,40; 1,18]; 0,170
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	35	5 (14,3)	16	1 (6,3)	2,29 [0,29; 18,00]; 0,432

Studie VX16-809-121 Endpunktkategorie Endpunkt	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC	Placebo + BSC	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
--	----------------------------	---------------	--

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie VX16-809-121	nicht erhoben
---------------------	---------------

Studie VX16-809-121 Endpunktkategorie Endpunkt	Lumacaftor/Ivacaftor + BSC		Placebo + BSC		Lumacaftor/Ivacaftor + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert

Nebenwirkungen

UEs ^k (ergänzend dargestellt)	35	34 (97,1)	16	16 (100)	-
SUEs ^k	35	4 (11,4)	16	1 (6,3)	1,83 [0,22; 15,08]; 0,733 ⁱ
Abbruch wegen UEs ^k	35	0 (0)	16	0 (0)	-

a Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

b mittlere Änderung bis Woche 48: MW (SE) aus MMRM

c MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der über den Studienverlauf (bis Woche 48) gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Studienbeginn dar

d Änderung zu Woche 48: MW (SD) deskriptiv



- e Berechnung des IQWiG aus Angaben zur Änderung zu Woche 48
- f Änderung zu Woche 48: MW (SE) aus MMRM
- g MMRM; Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderung von Studienbeginn zu Woche 48 dar
- h Primärer Endpunkt der Studie VX16-809-121
- i Der pU berechnet die Ereignisrate (nE/Patientenjahre) aus der Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre (Summe der Beobachtungsdauer aller in die Analyse eingegangenen Patientinnen und Patienten in Tagen geteilt durch 336).
- j generalisiertes lineares Modell unter Verwendung der Binomialverteilung und einer log-link-Funktion
- k ohne PT „Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose“
- l p-Wert: Berechnung des IQWiG

Abkürzungen:

BSC: Best-Supportive-Care; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LCI: Lung Clearance Index; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; nE: Anzahl der Ereignisse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

ca. 290 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Orkambi (Wirkstoffkombination: Lumacaftor/Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Februar 2022):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lumacaftor/Ivacaftor	148 419,04 €
+ Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. März 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 18. März 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 18. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. September 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Januar 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (Neubewertung nach Fristablauf: zystische Fibrose, ho



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

**Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (Neubewertung nach
Fristablauf: zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen, ≥ 2 bis ≤ 5 Jahre)**

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.01.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.01.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

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

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

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-10-01-D-733)

Modul 1

(pdf 392,04 kB)

Modul 2

(pdf 407,06 kB)

Modul 3

(pdf 1,19 MB)

Modul 4A

(pdf 3,24 MB)

Modul 4A – Anhang 4-G

(pdf 1,24 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 5,63 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)

Orkambi Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-(CFTR)-Gen sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care.

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

Stand der Information: Januar 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 03.01.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 782,36 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.01.2022
 - Mündliche Anhörung: 07.02.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.01.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer 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
(doc 57,50 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 **24.01.2022** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lumacaftor/Ivacaftor - 2021-10-01-D-733*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 07.02.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.01.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

[Verfahren vom 01.02.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.02.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 7. Februar 2022 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Vertex Pharmaceuticals (Irland) Limited	21.01.2022
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	13.01.2022
BIO Deutschland e. V.	17.01.2022
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	18.01.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.01.2022
Dr.med. Krystyna Poplawska	24.01.2022
Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V./ Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V./ Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP), AG Cystische Fibrose	25.01.2022

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 (Irland) Limited						
Frau Schmeding	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Kräss	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Dr. Patchev	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Dr. Banik	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Herr Dr. Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Heyne	ja	nein	nein	nein	nein	ja
BIO Deutschland e. V.						
Frau Martin	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Kahnert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Bauer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Dietz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AGAM, FGM, GPP						
Frau PD Dr. Dittrich	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Frau Dr. Brinkmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Frau Dr. Hammermann	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Frau PD Dr. Stahl	nein	ja	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Irland) Limited

Datum	21.01.2022
Stellungnahme zu	Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) - Patienten zwischen 2 und 5 Jahren
Stellungnahme von	Vertex Pharmaceuticals (Irland) Limited

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einbeziehung vorgelegter zusätzlicher Evidenz und des Arguments der Übertragbarkeit der Evidenz bei älteren Patienten im Indikationsgebiet, die ebenfalls mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden, in die Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor für die hier relevante Population von Kleinkindern von 2 bis 5 Jahren. Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass die im Dossier zusätzlich zur Studie VX16-809-121 vorgelegte Evidenz (eine vergleichende nicht randomisierte Studie VX14-809-108, eine einarmige Studie VX16-809-116, sowie die Ergebnisse einer Überlebenszeit-Modellierung) nicht relevant seien. Daher hat das IQWiG die Nutzenbewertung ausschließlich auf Basis der RCT VX16-809-121 vorgenommen. Die zusätzliche Argumentation zur Übertragbarkeit der Evidenz von älteren Patienten im Indikationsgebiet unter Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor würdigt das IQWiG ebenfalls nicht und begründet auch nicht, weshalb so vorgegangen wurde. In den tragenden Gründen zum Beschluss der Arzneimittelrichtlinie im Indikationsgebiet bei der Erstbewertung hatte der G-BA für diese Population der Kleinkinder die Voraussetzungen für eine Übertragbarkeit als gegeben eingeschätzt (1) und u.a. damit die Attestierung eines Zusatznutzens begründet. Wörtlich führt der G-BA wie folgt aus: „Zusammengenommen stellt die EMA fest, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung, eine vergleichbare Pathophysiologie sowie auf Basis der Studiendaten für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren sowie ab 12 Jahren und der Studie für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, vergleichbare pharmakokinetische Parameter sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von Lumacaftor/Ivacaftor vorliegt.“	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Orkambi® mit dem Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) nach Fristablauf. LUM/IVA ist indiziert zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt. Für die Nutzenbewertung von LUM/IVA wurde die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie 121 herangezogen. In der Studie 121 traten keine Todesfälle auf. Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen sowie LCI_{2,5} ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Endpunkt BMI z-Score ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 121 nicht erhoben.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Feststellungen bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Kinder ab 2 Jahren als auch für Kinder ab 6 Jahren sowie für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren ist 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. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Lumacaftor/Ivacaftor bei Kindern ab 2 Jahren weisen gegenüber den Ergebnissen der Studien für die Population der 6-11-jährigen Kinder und der Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre weitestgehend dieselbe Effektrichtung auf“ (1). Der G-BA führt anschließend fort: „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 2-5-jährige Kinder, die gegenüber den Ergebnissen der Studie der 6-11-jährigen Kinder sowie der Studien der Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre weitestgehend gleichgerichtete Effekte aufweist und angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapien für die drei Populationen, wird von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens des Endpunktes „$LCI_{2,5}$“ von der Population der 6-11-jährigen Kinder auf die Population der 2-5-jährigen Kinder ausgegangen, der aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten in seinem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist“ (1). Diese Einschätzung ist vor dem Hintergrund der Aussagen der EMA im European Assessment Report (EPAR) zu sehen. Das Committee for Medicinal	In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die vom pharmazeutischen Unternehmen ergänzend vorgelegten Studien VX14-809-108, VX16-809-116 und die einarmige Extensionsstudie 121 werden aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt. Zusammengenommen ergibt sich für LUM/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind auf Grundlage der Ergebnisse der Studie 121, und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie der Ergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Products for Human Use (CHMP) kam darin zur Einschätzung eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Lumacaftor/Ivacaftor bei Kindern von 2 bis 5 Jahren. Im EPAR zieht der Ausschuss das Fazit, dass die in der Zulassungsstudie (VX15-809-115) gezeigten positiven Ergebnisse eine ausreichende Sicherheit bieten, die Daten zur Wirksamkeit von Lumacaftor/Ivacaftor bei älteren Kindern und Erwachsenen auf die Patientenpopulation von 2 bis 5 Jährigen extrapolieren zu können (2). Der G-BA hatte auch bereits in der früheren Nutzenbewertung für Lumacaftor/Ivacaftor im Kollektiv der Patienten von 6 bis 11 Jahren im Indikationsgebiet festgestellt: „Im vorliegenden Anwendungsgebiet bei Kindern zwischen 6 und 11 Jahren ist die Erkrankungsprogression und entsprechend die Organschädigung noch nicht so weit fortgeschritten. Es zeigt sich in der Praxis, dass die Lebensqualität bei diesen Kindern weitgehend gut bis annähernd normal ist, und dass keine hohe Exazerbationsrate in dieser Patientenpopulation vorliegt. <u>Da das Ziel einer Therapie bei dieser jungen Patientengruppe die Verlangsamung der Erkrankungsprogression ist</u>, wird der Endpunkt LCI_{2.5} als diagnostischer und möglicher prognostischer Parameter zur klinischen Messung des Krankheitsverlaufs im Frühstadium der zystischen Fibrose angesehen. <u>Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung wird bei der Bewertung des Zusatznutzens bei der vorliegenden Patientenpopulation, bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, dem Therapieziel der Verlangsamung der Progression besondere Bedeutung zugemessen</u>“ ((3), Hervorhebungen von Vertex).	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nach der mit dem G-BA übereinstimmenden Auffassung von Vertex trägt der in der Erstbewertung herangezogene Evidenztransfer der Studiendaten der CF-Patienten ab 6 bzw. 12 Jahren mit der gleichen Mutation, bei denen ein nicht quantifizierbarer bzw. beträchtlicher Zusatznutzen gezeigt werden konnte, auf die jüngere Patientenpopulation der 2- bis 5-Jährigen (1) zur Begründung des Zusatznutzens bei und sollte deshalb in diesem aktuellen Verfahren auch weiterhin in die Bewertung einfließen. Anschließend erfolgt noch einmal eine Zusammenfassung der Argumente für eine gegebene Übertragbarkeit (Evidenztransfer) von Patienten im Indikationsgebiet ab dem 6. Lebensjahr auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor bei Kleinkindern im Alter von 2 bis 5 Jahren: Allgemein wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen als grundlegend angesehen, sodass die Übertragbarkeit von Evidenz von einer Patientenpopulation auf eine andere für den G-BA plausibel ist. Ist diese erfüllt, wird die Übertragung vorgenommen. Im Folgenden sollen die Kriterien der Vergleichbarkeit – und wie diese im Kontext der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor bei Kleinkindern von 2 bis 5 Jahren ausgeprägt sind – kurz zusammengefasst werden. • Die zystische Fibrose (cystic fibrosis, CF) ist eine genetische Erkrankung, die durch einen Defekt im CFTR-Gen (CFTR = Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) 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	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
betroffen sind (4). Dieser Defekt ist von Geburt an vorhanden und überdauert die gesamte Lebenszeit. • Es liegt unwidersprochene Evidenz vor, dass die CFTR-Dysfunktion bereits <i>in utero</i> beginnt und sich über die Kindheit fortsetzt. CFTR ist vor der Geburt in zahlreichen Organen exprimiert, von denen bekannt ist, dass sie stark durch CF geschädigt sind, wie der Lunge, dem Pankreas, der Leber, dem Darm und den Samenleitern (5-7). • 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 (8). Kleinkinder und Kinder mit CF zeigen Manifestationen der CFTR-Fehlfunktion, die zu Ernährungsdefiziten, Pankreasinsuffizienz, strukturellen und funktionellen Lungenschäden und angeborenem Fehlen der Samenleiter führen (5, 8). • 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 (9-11). - o Studien bei Kindern, die als klinisch gesund eingeschätzt worden waren, jedoch mittels eines Neugeborenen Screenings mit CF diagnostiziert wurden, haben mit Hilfe	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hochauflösender Computertomographie strukturelle Lungenschädigungen einschließlich Bronchiektasen bereits in den ersten drei Lebensmonaten nachgewiesen (12-16). ○ 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 (15). Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen von Studien zu inflammatorischen Markern, die gezeigt haben, dass die Atemwegsentzündung im Kindesalter beginnt (10, 17, 18). • Das Fortschreiten einer exokrinen Pankreaserkrankung und ein schlechter Ernährungszustand sind signifikante klinische Manifestationen der CF bei Kleinkindern (4, 6, 7). Unterernährung ist assoziiert mit einer Verschlechterung der Lungenfunktion und ist damit ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität in dieser Patientenpopulation (5). 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 (8). • Vor dem Hintergrund dieser sich frühzeitig manifestierenden Schädigungen mehrerer Organsysteme bei CF sind die nützlichen Effekte der frühen Diagnose 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	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erweiterten Neugeborenencreenings im Jahre 2016 zur patientenorientierten Umsetzung dieser Erkenntnisse bei (19). • 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. • Lumacaftor/Ivacaftor, die erste zugelassene kausale Therapie im Anwendungsgebiet, hat bereits bei Patienten ab dem sechsten Lebensjahr einen Zusatznutzen gegenüber der zVT (ebenfalls beste symptomatische Behandlung) gezeigt und vom G-BA bestätigt bekommen. Die in Zukunft nachweisbaren positiven Langzeiteffekte eines früheren Behandlungsbeginns mit Lumacaftor/Ivacaftor werden noch größer sein als die bisher bereits belegten Effekte. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lumacaftor/Ivacaftor sind bei CF-Patienten mit der gleichen Mutation zwischen unterschiedlichen Altersgruppen übertragbar wie in Modul 4 A ausführlich dargestellt. • In PK-Studien und -Modellierungen konnte gezeigt werden, dass mit den gewählten körperrgewichtabhängigen Dosierungen für Kleinkinder zwischen 2 und 5 Jahren (d.h. im hier zu bewertenden Anwendungsgebiet) Wirkspiegel erreicht werden, die sowohl mit denen bei Kindern als auch bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar sind.	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Nachfolgend wird auf die Begründungen des IQWiG eingegangen, auf Grund derer das Institut die Studien VX14-809-108, VX16-809-116 und die Überlebenszeit-Modellierung als nicht für die Nutzenbewertung relevant eingestuft hat.</u> Die Studie VX14-809-108 ist die einzige relevante nicht randomisierte vergleichende Studie, die Kleinkinder im Indikationsgebiet einschließt, für die bereits Ergebnisse verfügbar sind. Die Studie ist als <i>Post Authorization Safety Study</i> (PASS) eine Auflagenstudie der EMA. Insofern ist das Design der Studie genauestens mit der EMA abgestimmt und als geeignet eingeschätzt worden, vergleichende Langzeitdaten zur Beurteilung der Verträglichkeit von Lumacaftor/Ivacaftor unter realen Behandlungsbedingungen zu erheben. Das Studienziel besteht schwerpunktmäßig in der Erhebung von Langzeitdaten zur Sicherheit und Verträglichkeit von Lumacaftor/Ivacaftor. Dieses Studienziel steht für Patienten dieser jungen Altersgruppe generell im Vordergrund. Daneben soll die Studie auch Aussagen zu Schwangerschaftsverläufen, der Progression der zystischen Fibrose sowie zur begleitenden Arzneimittel-Anwendung liefern. Die Studie bezieht Daten von vier großen Registern zur zystischen Fibrose ein und ist für eine jeweilige Beobachtungsdauer von fünf Jahren geplant. Es handelt sich damit in diesem Sinne um eine „anwendungsbegleitende Datenerhebung“. Da die Studie – wie der Name und das Studiendesign bereits aussagen – nach der Zulassung von Lumacaftor/Ivacaftor in den beteiligten Ländern begonnen hat, konnte eine Vergleichsgruppe zwangsläufig nur aus Patienten bestehen, die nicht homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, da eine stabile Vergleichsgruppe ohne CFTR-Modulator-Exposition für fünf Jahre benötigt wird. Denn für die Patienten mit homozygoter F508del-Mutation war zu erwarten, dass	Für die Bewertung des Zusatznutzens von LUM/IVA bei Kindern mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wird die Studie VX16-809-121 (nachfolgend Studie 121) herangezogen. Bei der Studie 121 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde 2-teilige Studie, in der im 1. Teil LUM/IVA + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde. Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zusätzlich die nicht randomisierte vergleichende Kohortenstudie VX14-809-108 (Vergleichskohorte ausschließlich Personen mit heterozygoter F508del Mutation) und die einarmige Studie VX16-809-116 vorgelegt. Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers zusätzlich der 2. Teil der Studie 121 (einarmig, 96-Wochen Daten) vorgelegt. Die Studien VX14-809-108, VX16-809-116 und die einarmige Extensionsstudie 121 werden aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
diese sukzessive auf Lumacaftor/Ivacaftor bzw. zukünftig in Frage kommende CFTR-Modulatoren eingestellt werden. Daher wurde – in Anlehnung auch an ähnliche Studien und Untersuchungen im Indikationsgebiet – eine Vergleichsgruppe definiert, die über fünf Jahre mit Best-Supportive-Care (BSC), d.h. der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), behandelt werden. Die Vergleichsgruppe ist von ihrem natürlichen Krankheitsverlauf weitgehend mit dem von Patienten mit homozygoter F508del-Mutation vergleichbar. Dafür wurden Patienten mit Klasse I- oder II-Mutationen ausgewählt, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind. Damit bietet die Studie VX14-809-108 nach Auffassung von Vertex eine zusätzliche gute Evidenzbasis, langfristige nicht randomisierte Vergleichsdaten für die vorliegende Nutzenbewertung zur Verfügung zu stellen, da der Vergleich Lumacaftor/Ivacaftor vs. BSC gegeben ist. Das IQWiG gelangte zu der Einschätzung, dass sich aus der Studie VX14-809-108 keine Aussagen zur Vergleichbarkeit von Lumacaftor/Ivacaftor zur zVT ableiten ließen. Dies begründet das Institut mit den anderen Mutationen in der Vergleichskohorte. Jedoch stellt diese Wahl – wie erläutert – die beste Möglichkeit dar, im Indikationsgebiet angesichts des bestehenden, sehr hohen medizinischen Bedarfs eine stabile und bezüglich ihres natürlichen Erkrankungsverlaufs gut beschriebene, ähnliche Vergleichskohorte für diese anwendungsbegleitende Studie nach der Zulassung zu erhalten. Daher ist Vertex weiterhin der Auffassung, dass diese wertvolle vorliegende zusätzliche Evidenz nicht per se aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen, sondern im Gegenteil - wie in der Ableitung des Zusatznutzens durch Vertex - einbezogen werden kann und sollte. Vertex hatte den bestehenden Unsicherheiten bezüglich des Verzerrungspotentials dahingehend	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Rechnung getragen, dass die Studie als mit hohem Verzerrungspotential behaftet eingeschätzt wurde. Vertex bittet daher den G-BA darum, diese zusätzliche Evidenz in seiner Nutzenbewertung zu berücksichtigen und zu würdigen. Die Studie VX16-809-116 ist die geplante Verlängerungsstudie der Studie VX15-809-115, die die Evidenzgrundlage der Nutzenbewertung des G-BA für Lumacaftor/Ivacaftor bei Kleinkindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren im Jahr 2019 (Erstbewertung zum vorliegenden Indikationsgebiet) bildete (1). Die Studie VX15-809-115 ist eine nicht vergleichende Zulassungsstudie mit Lumacaftor/Ivacaftor im Indikationsgebiet mit einer Studiendauer von 24 Wochen. Auf dieser Evidenzbasis hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Die geplante Verlängerungsstudie VX16-809-116 schloss 100% der Patienten, die die Studie VX15-809-115 beendet hatten, ein. Insgesamt liegt mit der Studie VX16-809-116 für 95% der Patienten, die die Studie VX15-809-115 begonnen hatten (nur 3 von initial 60 Patienten konnten die Studie VX15-809-115 nicht planmäßig beendet), eine nicht vergleichende Datenbasis mit einer Beobachtungsdauer von Kleinkindern im Indikationsgebiet unter Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung von 120 Wochen (entspricht zweieinhalb Jahren) vor. Diese Evidenz ist enorm wertvoll und ihre Rolle im Rahmen der Nutzenbewertung insbesondere von Interesse, da damit Daten der bisherigen Bewertungsgrundlage des G-BA bei einer Weiterbehandlung über zwei Jahre (96 Wochen) zur Verfügung stehen. Somit ist eine direkte Überprüfung der zum Zeitpunkt der ersten Nutzenbewertung bestehenden Unsicherheit über die Stabilität der gesehenen positiven Behandlungseffekte, die zu der Attestierung des	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht quantifizierbaren Zusatznutzens geführt hat, möglich. Von daher ist Vertex weiterhin der Meinung, dass dieser zusätzlichen Evidenz eine besondere Wertigkeit im Rahmen der aktuellen Nutzenbewertung zukommt. Das IQWiG hat die Studie VX16-809-116 mit der Begründung nicht in seine Nutzenbewertung einbezogen, dass die Vorgängerstudie bereits im Rahmen des Auftrags A 19-13 bearbeitet worden sei. Nach Auffassung von Vertex ist die alleinige Tatsache einer früher erfolgten Bewertung der Vorgängerstudie über nur 24 Wochen Behandlungsdauer keine stichhaltige Begründung für den Ausschluss. Vertex bittet daher den G-BA darum, diese zusätzliche Evidenz in seiner Nutzenbewertung zu berücksichtigen und zu würdigen. Neben diesen beiden Studien mit nicht randomisiertem Design hat Vertex im Dossier weiterhin die Ergebnisse einer Überlebenszeit-Modellierung herangezogen, welches für die Kleinkinder im Indikationsgebiet einen sehr deutlichen Überlebenszeitvorteil bei lebenslanger Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor bei frühzeitigem Beginn ab dem zweiten Lebensjahr zeigen konnte. Dieser Überlebenszeitgewinn im Vergleich zur zVT wurde im Median mit 30,0 Jahren ermittelt. Dies stellt bezüglich der Prognose der Kleinkinder im Indikationsgebiet eine in die Richtung eines dramatischen Behandlungseffekt weisende Verbesserung der Lebenserwartung dar. Das IQWiG hat diese Modellierung nicht in seine Nutzenbewertung einbezogen, da es der Auffassung ist, dass die in dem Regressionsmodell geschätzten Koeffizienten für die relevanten Faktoren des Modells nicht dem aktuellen Versorgungskontext	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
entsprechen könnten. Die Überlebenszeit-Modellierung wurde in den letzten Jahren mehrfach aktualisiert und analog für Ivacaftor und Lumacaftor/Ivacaftor angewendet. Auch die zweifache Überprüfung des Regressionsmodells hat gezeigt, dass sowohl die Faktoren im Modell (die für die relevanten Behandlungseffekte stehen) als auch die geschätzten dazugehörigen Regressionskoeffizienten über längere chronologische Zeiträume stabil bleiben (20, 21). Und dies trotz durchaus unterschiedlicher Lebenserwartungen für die Patientenpopulationen, die generell auf verbesserter (früherer) Diagnose und neuen Behandlungsoptionen wie primär den neuen CFTR-Modulatoren beruhen. Die gewählten Modelle wurden insgesamt mehrfach überprüft und deren sehr gute Anpassungen an reale Überlebenszeit-Daten bestätigt. Das IQWiG hat weiterhin kritisiert, dass es unklar sei, ob die Übertragbarkeit der Annahmen zu den Behandlungseffekten auf die Lebenszeit der Patienten möglich sei. Dahingehend besteht sicherlich eine gewisse Unsicherheit, jedoch ist gegenwärtig noch keine längerfristige Aussage aus tatsächlichen Behandlungsdaten mit Lumacaftor/Ivacaftor-Behandlung (im Vergleich zu weitgehend vergleichbaren Patienten unter BSC) möglich und eine Unsicherheit besteht bei Modellierungen natürlicherweise. Jedoch ist die Größe des gezeigten Effektes der zu erwartenden Verlängerung der Überlebenszeit nach Auffassung von Vertex so ausgeprägt, dass hier die verbleibende Unsicherheit der Modellierung nicht den gesamten Effekt infragestellen kann und damit eine Lücke in der Evidenz der Langzeitdaten geschlossen werden kann. Das Überlebenszeit-Modell wurde anhand von Daten mit einer Behandlungsdauer von immerhin fünf Jahren aus dem Versorgungsalltag (aus einer Langzeit-Sicherheitsstudie) für Ivacaftor überprüft. Die Vorhersage zur Überlebenszeit erwies sich als sehr gut übereinstimmend mit den Daten aus dem Versorgungsalltag (22). Auch diese Aussagen sowie die zahlreichen durchgeführten	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sensitivitätsanalysen (20, 21) begrenzen also weiterhin die verbleibenden Unsicherheiten bezüglich der Ergebnisse dieser vorgelegten Überlebenszeit-Modellierung. Vertex bittet daher den G-BA, in seiner Nutzenbewertung auch die in die Richtung eines dramatischen Effektes weisende Verlängerung der Überlebenszeit für die Kleinkinder im Indikationsgebiet bei Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor zu berücksichtigen. Zusammenfassung: Die im Modul 4 A des hier bewerteten Nutzendossiers dargelegten Ergebnisse der Studien VX16-809-121, VX14-809-108, VX16-809-116 und der Überlebenszeit-Modellierung für die Kleinkinder (Gesamtevidenz des aktuellen Nutzendossiers) sowie die Studienergebnisse für die Patienten ab einem Alter von 6 bzw. 12 Jahren (Evidenztransfer) zeigen gleichgerichtete klinische Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Lumacaftor/Ivacaftor (23, 24). In der Gesamtschau ist Vertex daher weiterhin der Auffassung, dass für Lumacaftor/Ivacaftor für die Kleinkinder von 2 bis 5 Jahren der Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bestätigt wird und bittet den G-BA die Gesamtevidenz unter Hinzuziehung des Evidenztransfers in seine erneute Nutzenbewertung einzubeziehen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Zusammengenommen ergibt sich für LUM/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind auf Grundlage der Ergebnisse der Studie 121, und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie der Ergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anmerkung: Vorlage der Hauptresultate nach Abschluss der Studie VX16-809-121 (Daten über insgesamt zwei Jahre Behandlungsdauer mit Lumacaftor/Ivacaftor). Die Studie VX16-809-121 besteht aus zwei Studienteilen: dem Studienteil 1, der die randomisierte Phase über 48 Wochen Behandlungsdauer mit Lumacaftor/Ivacaftor vs. BSC umfasst und dem Studienteil 2, in dem alle Patienten, die den Studienteil 1 beendet hatten, für 48 Wochen mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelt wurden. Studienteil 1 wurde vollständig im Modul 4 A des Nutzendossiers dargestellt. Die Resultate der Gruppe der Studienpatienten, die am Ende von Studienteil 2 eine zweijährige Behandlungsdauer mit Lumacaftor/Ivacaftor aufweisen, werden zur weiteren Vervollständigung der Gesamtevidenz im Rahmen der Stellungnahme nachfolgend dargestellt und in ihrer Aussagekraft bezüglich des Zusatznutzens kurz zusammenfassend interpretiert. Damit liegen nun für diejenigen Kleinkindern im Indikationsgebiet, die im Studienteil 1 auf Lumacaftor/Ivacaftor randomisiert worden waren, erste Ergebnisse zum Behandlungseffekt von Lumacaftor/Ivacaftor über zwei Jahre (96 Wochen) vor. Die Analysen wurden im Dezember 2021 durchgeführt (25). Ein finaler Studienbericht zum Abschluss der Studie VX16-809-121 ist noch nicht verfügbar. Von den 35 Patienten, die initial auf Lumacaftor/Ivacaftor randomisiert worden waren, beendeten 33 den Studienteil 1. 100 % dieser Patienten	Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf von LUM/IVA zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie 121 herangezogen. Aus dieser Studie ergeben sich Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität sowie Nebenwirkungen. In der Studie 121 traten keine Todesfälle auf. Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen sowie LCI_{2,5} und für den ergänzend dargestellten Endpunkt MRT-Score ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Endpunkt BMI z-Score ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Im ergänzend dargestellten Endpunkt Schweißchloridkonzentration wurde ein statistisch signifikanter Vorteil von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 121 nicht erhoben.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
begannen den nachfolgend dargestellten Studienteil 2 mit der über weitere 48 Wochen fortgeführten Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor (insgesamt somit 96 Wochen Behandlungsdauer für dieses Patientenkollektiv). Für die nachfolgende dargestellte erste Auswertung der Hauptresultate des Studienteils 2 konnten Daten für maximal alle 33 Patienten zum Zeitpunkt 96 Wochen erhoben werden und fließen damit in die Analysen wie in nachfolgender Tabelle 1 dargestellt ein (25). Tabelle 1: Ergebnisse der Studie VX16-809-121, Teil 2 (für Patienten mit 96 Wochen Behandlungsdauer) <table> <tr> <th>Endpunkt</th><th>Ergebnisse</th></tr> <tr> <td>MRT Global Chest Score</td><td>N=31</td></tr> <tr> <td>Baseline^a, MW (SD)</td><td>20,2 (10,2)</td></tr> <tr> <td>zu Woche 96, MW (SD)</td><td>17,3 (8,9)</td></tr> <tr> <td>mittlere Änderung^b, MW (SD) [95%-KI]</td><td>-2,7 (7,0) [-5,2; -0,1]</td></tr> <tr> <td>LCI_{2,5}</td><td>N=33</td></tr> <tr> <td>Baseline^a, MW (SD)</td><td>8,95 (2,03)</td></tr> <tr> <td>bis Woche 96, MW (SD)</td><td>8,37 (1,47)</td></tr> <tr> <td>mittlere Änderung^c, MW (SD) [95%-KI]</td><td>-0,58 (1,25) [-1,02; -0,14]</td></tr> <tr> <td>BMI z-Score</td><td>N=33</td></tr> <tr> <td>Baseline^a, MW (SD)</td><td>-0,20 (1,12)</td></tr> <tr> <td>zu Woche 96, MW (SD)</td><td>-0,06 (0,90)</td></tr> <tr> <td>mittlere Änderung^b, MW (SD) [95%-KI]</td><td>0,14 (0,63) [-0,08; 0,36]</td></tr> <tr> <td>Schweißchloridkonzentration [mmol/l]</td><td>N=30</td></tr> </table>	Endpunkt	Ergebnisse	MRT Global Chest Score	N=31	Baseline ^a , MW (SD)	20,2 (10,2)	zu Woche 96, MW (SD)	17,3 (8,9)	mittlere Änderung^b, MW (SD) [95%-KI]	-2,7 (7,0) [-5,2; -0,1]	LCI_{2,5}	N=33	Baseline ^a , MW (SD)	8,95 (2,03)	bis Woche 96, MW (SD)	8,37 (1,47)	mittlere Änderung^c, MW (SD) [95%-KI]	-0,58 (1,25) [-1,02; -0,14]	BMI z-Score	N=33	Baseline ^a , MW (SD)	-0,20 (1,12)	zu Woche 96, MW (SD)	-0,06 (0,90)	mittlere Änderung^b, MW (SD) [95%-KI]	0,14 (0,63) [-0,08; 0,36]	Schweißchloridkonzentration [mmol/l]	N=30	In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. ist die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose – wie die hier zu betrachtenden Kinder – noch relativ wenige Symptome aufweisen. Dadurch lässt sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt messen. So zeigt sich die Symptomlast und Verbesserung der Symptome im LUM/IVA-Arm stärker bei den Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren im Vergleich zu den Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren. Für Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren zeigte sich für den aufgrund seiner klinischen Bedeutung zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose herangezogenen Endpunkt LCI_{2,5} ein Vorteil von LUM/IVA gegenüber BSC. Bei älteren Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden Vorteile für LUM/IVA gegenüber BSC festgestellt. Darunter zählen die patientenrelevanten Endpunkte BMI bzw. BMI z-Score und pulmonale Exazerbationen. In Anbetracht des Vorteils im BMI bzw. BMI z-Score bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren und Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren sowie der Vorteile von LUM/IVA bei den älteren Patientinnen und Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie ≥ 12 Jahren in den oben
Endpunkt	Ergebnisse																												
MRT Global Chest Score	N=31																												
Baseline ^a , MW (SD)	20,2 (10,2)																												
zu Woche 96, MW (SD)	17,3 (8,9)																												
mittlere Änderung^b, MW (SD) [95%-KI]	-2,7 (7,0) [-5,2; -0,1]																												
LCI_{2,5}	N=33																												
Baseline ^a , MW (SD)	8,95 (2,03)																												
bis Woche 96, MW (SD)	8,37 (1,47)																												
mittlere Änderung^c, MW (SD) [95%-KI]	-0,58 (1,25) [-1,02; -0,14]																												
BMI z-Score	N=33																												
Baseline ^a , MW (SD)	-0,20 (1,12)																												
zu Woche 96, MW (SD)	-0,06 (0,90)																												
mittlere Änderung^b, MW (SD) [95%-KI]	0,14 (0,63) [-0,08; 0,36]																												
Schweißchloridkonzentration [mmol/l]	N=30																												

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Baseline^a, MW (SD) bis Woche 96, MW (SD) mittlere Änderung^c, MW (SD) [95%-KI]	104,0 (17,2) 77,4 (10,5) -26,3 (19,1) [-33,1; -19,4]	genannten Endpunkten und vor dem Hintergrund, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, die Ausprägung der Symptome erst mit zunehmendem Alter stärker wird, und angesichts der übereinstimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapien in den drei Populationen, wird der festgestellte Zusatznutzen in den Populationen ≥ 6 bis < 12 Jahre (Beschluss vom 02.08.2018) und ≥ 12 Jahre (Beschluss vom 02.06.2016) in der Gesamtabwägung berücksichtigt. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, ist das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar.
Fäkale Elastase [µg/g] Baseline^a, MW (SD) bis Woche 96, MW (SD) mittlere Änderung^c, MW (SD) [95%-KI]	N=30 27,9 (79,4) 72,4 (130,9) 48,7 (94,1) [14,2; 83,2]	
^a Baseline ist definiert als der Studienbeginn der Studie VX16-809-121 ^b mittlere Änderung von Baseline gegenüber Woche 96 ^c mittlere Änderung von Baseline bis Woche 96 (Mittelwert über alle Visiten) Abkürzungen: MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, KI = Konfidenzintervall, LCI = Lung Clearance Index, BMI = Body Mass Index		
Quelle (25)		
Diese Ergebnisse zeigen eindrücklich, dass sich patientenrelevante Endpunkte bei über bis zu zwei Jahren fortgesetzter Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu den Ergebnissen nach einem Jahr (48 Wochen) weiter stabilisieren und sogar verbessern. Eine Verbesserung bezüglich der in Tabelle 1 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte kann unter alleiniger Behandlung mit der zVT BSC für den zweiten Studienteil aufgrund der bekannten natürlichen Verläufe in der Patientenpopulation des Indikationsgebietes sehr sicher ausgeschlossen werden. Insofern ist davon auszugehen, dass die gezeigten Behandlungseffekte belastbar sind. Langzeitdaten kommt im Rahmen der Nutzenbewertung angesichts des chronischen Charakters der zystischen Fibrose die höchste Relevanz zu.		
		Zusammengenommen ergibt sich für LUM/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind auf Grundlage der Ergebnisse der Studie 121, und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie der Ergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Stabilisierungen bzw. Verbesserungen der patientenrelevanten Endpunkte zeigten sich im Vergleich zu den Ergebnissen nach einem Jahr wie folgt: • Bezüglich des mittleren MRT Global Chest Score (Global Chest Score aus der Magnetresonanztomographie) tritt nach 96 Wochen eine über den Behandlungseffekt nach einem Jahr hinausgehende, deutliche weitere Verbesserung gegenüber Baseline auf, die auch statistische Signifikanz erreicht. • Bezüglich des Lung Clearance Index (LCI_{2.5}) tritt nach 96 Wochen eine geringe Veränderung der mittleren Verbesserung gegenüber Baseline im Vergleich zu 48 Wochen auf, jedoch stabilisiert sich diese und erreicht (u.a. durch die höhere Anzahl von Messungen über die gesamte Studienlaufzeit) nach 96 Wochen statistische Signifikanz. • Bezüglich des BMI z-Scores liegt nach 96 Wochen eine geringfügige Reduktion gegenüber Baseline des nach 48 Wochen gezeigten Behandlungseffektes vor, die jedoch von einer stärkeren Variabilität der mittleren Änderungen im Zeitverlauf begleitet wird und (daher) auch nicht statistisch signifikant ist. Es ist für die Interpretation auch zu beachten, dass die Analyse der Veränderung des BMI z-Score nicht über den gesamten Messzeitraum gemittelt wurde, sondern lediglich den Zeitpunkt 96 Wochen versus Baseline berücksichtigt. • Die Senkung der Schweißchloridkonzentration ist nach 96 Wochen gegenüber Baseline sehr gut mit der nach 48 Wochen vergleichbar;	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
deren statistische Signifikanz liegt auch nach 96 Wochen vor. Dies bestätigt, dass der kausale Effekt von Lumacaftor/Ivacaftor bereits nach 48 Wochen voll ausgeprägt war und im weiteren Verlauf unverändert über 96 Wochen erhalten bleibt. • In dem Zusammenhang sind die Verbesserungen der fäkalen Elastase-1 (FE-1) bei einer Behandlungsdauer von 96 Wochen gegenüber Baseline im Vergleich zu 48 Wochen besonders relevant: die nach 48 Wochen bereits erreichte deutliche - und bei Behandlung mit BSC (der zVT) nie erreichte - Restitution der Pankreasfunktion bleibt im Mittel vollständig erhalten und erreicht nach 96 Wochen statistische Signifikanz. Bezüglich der Sicherheit und Verträglichkeit liegt eine Auswertung summarisch über alle im Rahmen der Studie mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Kleinkinder vor (d.h. 48-Wochen und 96-Wochen Expositionsdauer zusammengefasst) (25). Aus diesen Analysen ergeben sich keine neuen Signale bezüglich des Auftretens unerwünschter Ereignisse und die gute Verträglichkeit von Lumacaftor/Ivacaftor wird auch über den Gesamtzeitraum bestätigt. Besonders hervorzuheben ist jedoch, dass im Rahmen dieser Gesamtbetrachtung der insgesamt 51 (unterschiedlich lange – jedoch minimal 48 Wochen, maximal 96 Wochen) mit Lumacaftor/Ivacaftor behandelten Patienten die Ereignisrate pulmonaler Exazerbationen pro Jahr (48 Wochen) auf im Mittel 0,5 gesunken ist (25). Die diesbezügliche Ereignisrate pro Jahr lag nach 48 Wochen Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor, d.h. am Ende des Studienteils 1 der Studie VX16-809-121 wie im Modul 4 A des Nutzendossiers dargestellt, bei 0,75 bzw. bei 1,17 (unter BSC). Das bedeutet, dass die längere Behandlung mit	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lumacaftor/Ivacaftor hier einen sehr deutlichen protektiven Effekt (Reduktion der Ereignisrate auf weniger als 50 % gegenüber BSC) gegenüber dem Auftreten von pulmonalen Exazerbationen zeigt und dies, obwohl bei Kleinkindern diese Ereignisse eher noch relativ selten auftreten. Damit ist eine für den akuten Gesundheitszustand und die Belastung der Kleinkinder und deren Eltern/Betreuungspersonen äußerst positive Verbesserung erreichbar und darüber hinaus bedeutet dies auch eine patientenrelevante Verbesserung hinsichtlich der Prognose für diese betroffenen Kleinkinder im Indikationsgebiet. Zusammenfassend liefern die hier vorgelegten und diskutierten Ergebnisse des Studienteils 2 der Studie VX16-809-121 weitere zusätzliche Erkenntnisse für den bei Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor erreichten, deutlichen, patientenrelevanten Zusatznutzens im Vergleich zur zVT. Damit kann der aus der bisher verfügbaren Gesamtevidenz im Modul 4 A des Nutzendossiers bereits abgeleitete beträchtliche Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor für die Kleinkinder im Indikationsgebiet bestätigt werden. Vertex bittet den G-BA darum, diese zusätzlichen Studienergebnisse in seine Nutzenbewertung einzubeziehen und entsprechend zu würdigen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18 bis S. 19	Anmerkung: Bewertung von patientenrelevanten Endpunkten, die in der Nutzenbewertung vom IQWiG nicht herangezogen wurden. Das IQWiG hat zwei im Modul 4 A dargestellte Endpunkte nicht in seine Nutzenbewertung eingeschlossen, ohne einen Grund anzugeben (Schweißchloridkonzentration). Die Scores der Magnetresonanztomographie (MRT-Scores) wurden vom IQWiG als nicht patientenrelevant eingeschätzt und nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Dies begründet das Institut damit, dass es sich ausschließlich um Bewertungen bildgebender Verfahren handle und statt der MRT-Scores, die mit der Veränderung verbundenen Symptome, die direkt in der Studie erhoben wurden, für die Nutzenbewertung relevant sind. Der LCl_{2.5} wurde vom IQWiG mit der Begründung ausgeschlossen, dass er nicht als valider Surrogatendpunkt für einen patientenrelevanten Endpunkt eingeschätzt wurde. Die Nicht-Einbeziehung der dazugehörigen LCl_{2.5}-Responderanalyse wurde vom IQWiG nicht begründet. Der BMI z-Score, der in dieser Altersgruppe der Kleinkinder international als relevanter Parameter für die Beurteilung der körperlichen Entwicklung angesehen wird, wurde vom IQWiG nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, da das IQWiG einschätzt, dass der mittlere BMI der Kleinkinder in der Studie VX16-809-121 zu	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapiebeginn (und nach 48 Wochen Behandlung) im „Normalbereich“ liegen würde. Im Folgenden wird erneut die Position von Vertex erläutert und begründet, warum diese Endpunkte im vorliegenden Patientenkollektiv als patientenrelevant anzusehen sind und daher in die Nutzenbewertung einbezogen werden sollten. <u>MRT-Scores:</u> (MRT Global Chest Score und dessen Subscores MRT Morphological Chest Score und MRT Perfusion Chest Score) Die MRT-Scores sind seit 2012 etablierte und validierte Instrumente zur Beurteilung der strukturellen und funktionellen Lungenveränderungen bei Patienten mit CF (26, 27). Insgesamt wird der Krankheitsverlauf sowie die systematische Erfassung der Lungenveränderungen anhand der drei Scores: MRT Global Chest Score, MRT Morphology Chest Score und MRT Perfusion Chest Score beurteilt. Hierfür werden alle fünf Lungenlappen sowie die Lingula mittels MRT beurteilt. Bemerkenswerterweise ist die MRT – welche ohne ionisierende Strahlenbelastung zur Bildgebung genutzt werden kann – bereits bei Säuglingen ab dem 2. Lebensmonat erprobt worden (28) und kann besonders für Verlaufsbeurteilung eingesetzt werden. In einem systematischen Review wurde gezeigt, dass die MRT-Scores sowohl mit dem klinischen Gesamtbild als auch dem Krankheitsfortschreiten korrelieren (29). MRT-Scores korrelieren ebenfalls mit dem LCI (29) und	<i>MRT-Score</i> MRT-Scores werden in der klinischen Praxis in der vorliegenden Indikation bei 2-5-jährigen Kindern standardmäßig zur Verlaufskontrolle eingesetzt. Da eine Veränderung im MRT-Score nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet. Für den MRT Global Chest Score, MRT Morphological Chest Score und MRT Perfusion Chest Score wurde in der Studie 121 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Eine Studie von Schäfer et al. zeigt, dass ein höherer MRT-Score (in leicht modifizierter Form) mit einer rascheren Verschlechterung des forcierten Einsekundenvolumens (FEV₁%) assoziiert ist (30). Alle drei Scores sind als patientenrelevant zu betrachten, da sie als objektives Maß die strukturellen und funktionellen Veränderungen an der Lunge äußerst sensitiv aufzeigen. Somit bilden sie den Krankheitsverlauf gut ab und zeigen die Therapienotwendigkeit an. <u>Lung Clearance Index (LCI_{2,5}) inkl. Responderanalyse:</u> Insbesondere für Kinder mit CF hat sich in den vergangenen ca. zehn Jahren zusätzlich zum FEV₁ immer stärker der LCI als für die frühe Diagnose von strukturellen Lungenveränderungen relevant und auch praktikabel herauskristallisiert. Die Messung des LCI_{2,5} hat besondere Bedeutung, nicht nur wegen der bekannten Schwierigkeiten, bei Kindern eine zuverlässige und reproduzierbare spirometrische Messung zu realisieren, sondern vor allem, da bei Kindern mit CF die Lungenfunktion, gemessen mittels FEV₁, oft noch nicht merklich reduziert ist, trotzdem aber bereits Veränderungen der Lunge in bildgebenden Verfahren (z.B. MRT oder CT) erkennbar sind und dadurch die Ventilationshomogenität bereits beeinträchtigt ist. Für die	<i>Lung Clearance Index (LCI_{2,5})</i> Der Lung Clearance Index ist ein Maß für die Beurteilung der Ventilationsinhomogenität der Lunge und wird anhand des Gasauswaschtests gemessen. In der Studie wurde die absolute Veränderung des LCI_{2,5} nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Studienbeginn gemessen. Der LCI_{2,5} wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCI_{2,5} ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Messung der Ventilationsinhomogenität als einer diagnostisch und prognostisch extrem wichtigen frühen Veränderung der Lunge (vor allem in den kleinen Atemwegen) hat sich der LCI als der wichtigste Parameter des Gasauswaschtests herauskristallisiert (31). Der Gasauswaschtest – den es als Methode bereits seit über 70 Jahren gibt (32) – ist inzwischen sehr gut erforscht und von der Gerätetechnik entwickelt, sodass er in der Routine einsetzbar ist (33). Seit 2013 existiert ein Konsensus-Statement der European Respiratory Society und der American Thoracic Society zum Gasauswaschtest (Multiple-Breath Washout Test, MBW-Test) (34), wodurch der Test als standardisiert eingeschätzt werden kann (35). Anschaulich ausgedrückt, hält eine geschädigte Lunge, insbesondere durch verlegte oder kollabierte kleine Atemwege, beim Ausatmen mehr sauerstoffarme (bzw. mit Markergas markierte) Atemluft zurück als eine gesunde. Speziell in der CF kann mit dem LCI_{2,5} sensitiver und in früheren Erkrankungsstadien erfasst werden (36), ob bzw. inwieweit bereits Beeinträchtigungen des Gasaustauschs in den kleinen Atemwegen vorliegen. Darin ist die prinzipielle Patientenrelevanz des LCI begründet. Im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten im Alter von 6-11 Jahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI_{2,5} zur Erfassung von frühen	eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI_{2,5} zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCI_{2,5} als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Da jedoch Langzeitdaten für den LCI_{2,5} fehlen, ist die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, eingeschränkt. Für den LCI_{2,5} wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Veränderungen der CF in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Dies bestätigten klinische Experten auch in der Anhörung des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für Kleinkinder im Alter zwischen 2 bis 5 Jahren: [...] „diese Methode [steht] zwischenzeitlich in Deutschland auch für die Diagnostik und die Verlaufskontrolle im Alltag zur Verfügung“ (37). Vor diesem Hintergrund wurde der LCI in den vergangenen Nutzenbewertungen vom G-BA als relevanter Endpunkt herangezogen (1, 38). Eine hohe kurz- und längerfristige Reproduzierbarkeit bei Gesunden und Patienten konnte für den LCI gezeigt werden; der Variationskoeffizient liegt meist unter oder um die 5 % (39). Es existieren Referenzwerte für gesunde Kinder und Erwachsene (Nichtraucher) (39). So liegt beispielsweise der mittlere LCI-Score bei gesunden Kindern (im Alter zwischen 6 und 16 Jahren) bei 6,5 während er bei Kindern mit CF (im Alter zwischen 6 und 12 Jahren) mit 11,5 bereits deutlich erhöht ist (36) und sich damit auch sehr deutlich außerhalb des Normalbereichs des LCI für diese Altersgruppe (95%-Konfidenzintervall des LCI-Normwertes 5,3 bis 7,3) befindet (40, 41). Spezifisch für Kinder im Vorschulalter (von 2 bis 6 Jahren) wird die Obergrenze des Normalbereichs des LCI mit 8,0 Lungenumsätzen (42, 43), d.h. Werte größer als 8,0 zeigen einen pathologischen Wert an.	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die in diesem Dossier relevanten Kleinkinder mit CF von 2 bis 5 Jahren sind mittlerweile ebenfalls Daten bekannt. Bei 31 Kleinkindern mit CF im Vorschulalter und einem mittleren Alter von 2,3 Jahren (Range 0,6 bis 3,6 Jahre) wurde ein mittlerer LCI_{2.5} von 6,9 ermittelt (33). Bei 48 Kleinkindern mit CF im Vorschulalter (< 6 Jahre) und einem mittleren Alter von 4,2 Jahren lag ein mittlerer LCI_{2.5} von 9,47 vor (31). Für diese Kinder wurde im Mittel 3,7 Jahre später noch einmal der LCI gemessen und es ergab sich ein mittlerer LCI_{2.5} von bereits 10,26 (31). Damit wird verdeutlicht, dass bereits bei den hier relevanten Kleinkindern deutlich erhöhte LCI-Werte vorliegen, die mit dem Alter weiter ansteigen. Diese Werte gelten für die beiden Stichproben von CF-Patienten, d.h. nicht ausschließlich bei Patienten, die homozygot hinsichtlich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Der Anteil von Patienten, die homozygot F508del sind, beträgt bei Stahl et al. 2018 45,2 % (33); bei Aurora et al. 2011 waren es 67 % der Kleinkinder in der Stichprobe (31). Außerdem ist von Vorteil für die Reproduzierbarkeit und Anwendbarkeit gerade bei Kleinkindern, dass die Messung des LCI nicht von der Mitwirkung des Patienten abhängig ist (er wird bei Ruheatmung durchgeführt), wie es beim FEV₁ der Fall ist (35). Damit kann der LCI auch zuverlässig Interventionseffekte abbilden.	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bezüglich der Sensitivität ist der LCI der Computertomografie sogar vergleichbar. Er ist empfindlicher als FEV₁ und insbesondere für Kinder im Vorschul- bzw. Schulalter geeignet (44). Ein pathologisch erhöhter LCI ist diagnostisch und prognostisch relevant, da er mit hoher Zuverlässigkeit strukturelle Lungenschäden (wenn sie noch nicht über eine Lungenfunktionseinschränkung anhand des FEV₁ messbar sind) vorhersagen (45-47) und sowohl spätere Lungenfunktionsverschlechterungen als auch die Exazerbationshäufigkeit anzeigen kann (31, 43, 44, 47). In einer multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich in der o.g. Studie bei Kindern und Jugendlichen nur der LCI z-Score als statistisch signifikante prädiktive Variable für die zukünftige Rate pulmonaler Exazerbationen im darauffolgenden Jahr, nicht aber der FEV₁ z-Score, der FEF₂₅₋₇₅ z-Score oder der CFQ-R Resp. (Studie wie weiter oben beschrieben (47)). Zusätzlich erwies sich auch das LCI-Quartil als statistisch signifikant mit der Zeit bis zur ersten pulmonalen Exazerbation verknüpft – und das sogar in der Teilstichprobe der CF-Patienten mit normalem FEV₁ (47). Auch die Schwere der CF-Mutation, d.h. der Grad der biologisch verfügbaren CFTR Restaktivität, hat Einfluss auf den LCI sowohl hinsichtlich dessen Höhe als auch der Progressionsgeschwindigkeit (48). Außerdem korreliert der Parameter mit dem Risiko für eine	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lungentransplantation sowie für einen frühen Tod (49). Diese Erkenntnisse belegen, dass der LCI multidimensional Aspekte des Krankheitsbildes der CF gerade bei jungen Patienten abzubilden und diese zuverlässig und sensitiv zu messen vermag. Klinische CF-Experten sind überzeugt, dass „diese Methode bereits im ersten Lebensjahr sensitiv ist, um Veränderungen und Therapieeffekte nachzuweisen“ (37, 50). Diese Ergebnisse stützen die Patientenrelevanz des LCI bei Patienten mit CF, insbesondere bei jüngeren Patienten. Durch die mittels LCI gegebene frühere Erkennung und daraus resultierende Interventionsmöglichkeit, kann einer weiteren Reduktion der Lungenfunktion frühzeitig entgegengewirkt werden. Der weitere Abfall wird verlangsamt und damit die Lebensqualität verbessert sowie die Prognose bezüglich der Lebenserwartung sogar deutlich erhöht. Einem Verlust an Lungenfunktion kann damit frühzeitig entgegengewirkt werden, womit gemessene Abweichungen des LCI vom Normalwert für den Patienten unmittelbar relevant sind (51). Dies konstatierte der G-BA bereits 2018 in seinen Beschlussfassungen zu den Nutzenbewertungen für Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab dem 6. Lebensjahr (38). Der G-BA hat auch in den tragenden Gründen zur Arzneimittelrichtlinie für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten zwischen 2 und 5 Jahren im Jahr	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2019 (Erstbewertung für das vorliegende Indikationsgebiet) formuliert: „Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI_{2,5} zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCI_{2,5} als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen“ (1). In Modul 4 A wurden zusätzlich zur absoluten Veränderung des LCI_{2,5} die Ergebnisse einer Responderanalyse für das Responsekriterium „Verbesserung zu Woche 48 um mind. 15 %“ dargestellt. Der Schwellenwert von 15 % entspricht der klinischen Relevanz im Behandlungsalltag laut Engberink et al. (52) und erfüllt zudem die Vorgaben des IQWiG-Methodenpapiers (53). Die Responderanalyse liefert ein bemerkenswertes Signal für eine erhöhte Response unter Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo über 48 Wochen. <u>BMI z-Score:</u>	Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das Körpergewicht in Form des BMI wird im Rahmen der beschriebenen Studie 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 sowohl als Morbiditätsendpunkt als auch als Surrogat für den Endpunkt Mortalität. Die Untersuchung dieses Parameters folgt zudem gemäß den aktuellen Richtlinien der EMA (54). Es wurde gezeigt, dass der BMI ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Mortalität bei CF-Patienten ist (55). Der BMI als Prädiktor ist darüber hinaus unabhängig vom FEV₁% und besitzt vergleichbare prädiktive Eigenschaften wie das FEV₁%, welches für Kleinkinder nur schwierig messbar ist (55). Von daher ist die Patientenrelevanz des BMI als nachgewiesen zu betrachten. Auch das BfArM hat in einer Stellungnahme zu einer G-BA Beratung zu Lumacaftor/Ivacaftor den BMI als Endpunkt charakterisiert, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (56). Der BMI z-Score ist ein standardisiertes Maß, welches den BMI nach Alter und Geschlecht adjustiert. Die Betrachtung des z-Scores ermöglicht eine objektivierte Einschätzung, inwieweit das normale Wachstum oder die Gewichtszunahme beeinträchtigt sind. Der BMI z-Score eines Patienten beschreibt jeweils, um wie viele Standardabweichungen sein BMI-Messwert vom mittleren BMI-Wert der Referenzpopulation abweicht. Die 15. BMI-Perzentile (was ungefähr einem BMI z-Score von -1 entspricht) gilt bei Kindern mit CF als Grenzwert für Unterernährung, die einer Ernährungsintervention bedarf, angesehen wird (57). Diese Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung empfiehlt	Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt. In der Studie 121 zeigt sich für den BMI z-Score ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	weiter für Kinder und Jugendliche mit CF das Einhalten mindestens der 50. BMI-Perzentile (was einem z-Score von 0 entspricht) bzw. sollte ein höherer Wert angestrebt werden. In der Studie VX16-809-121 liegt der mittlere BMI z-Score der Kleinkinder zu Baseline bei -0,25 (Lumacaftor/Ivacaftor-Gruppe) bzw. 0,06 (Placebo-Gruppe) mit einem Median von -0,15 bzw. -0,05. Das bedeutet, dass in beiden Studienarmen über 50 % der Kleinkinder unter dem 50. Perzentil des BMI und damit unterhalb des alters- und geschlechtsbezogenen „Erwartungswertes“ liegen. Dies ist ein für die Ernährungssituation der Kleinkinder mit zystischer Fibrose unbedingt verbesserungswürdiger Wert, sowohl akut als auch in Hinblick auf die Prognose der Kleinkinder (wie zuvor ausgeführt). Damit steht dies im Widerspruch zur Einschätzung des IQWiG, das den BMI z-Score für nicht patientenrelevant erachtet und aus der Bewertung (trotz Darstellung im Anhang der Nutzenbewertung) ausschließt. Der BMI bzw. der BMI z-Score wurde in früheren G-BA Beschlüssen zu Lumacaftor/Ivacaftor (einschließlich der Erstbewertung zum hier vorliegenden Anwendungsgebiet A) und zu Ivacaftor als wichtiger und bewertungsrelevanter Parameter zur Beurteilung der Morbidität bei CF bewertet und diese Einschätzung für die Kombinationsbehandlung Lumacaftor/Ivacaftor ab 2 Jahren bestätigt (1, 38, 58-61).	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Schweißchloridkonzentration:</u> Die Messung der Chloridkonzentration im Schweiß mittels quantitativer Pilocarpin-Iontophorese dient der direkten Erfassung der CFTR-Aktivität in vivo und stellt das häufigste Werkzeug bei der Diagnose der CF dar. Anhand dieses Parameters wird das Ausmaß des Effekts von Lumacaftor/Ivacaftor auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins beurteilt. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass auch in anderen Indikationen ein allgemein anerkannter diagnostischer Marker als Surrogatparameter für die Wirksamkeit einer Therapie vom IQWiG und G-BA anerkannt wird. Als Beispiel ist hier die Indikation chronische Hepatitis C zu nennen, in der erstmals 2011 der Endpunkt „dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)“ als ausreichend valider Surrogatendpunkt für das Auftreten von hepatozellulären Karzinomen anerkannt und zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wurde, obwohl diese Einschätzung nur auf Daten aus Beobachtungsstudien beruht und keine formale Validierung erfolgte (62). Die Validität dieses Surrogatendpunktes sowie dessen Eignung zur Ableitung eines Zusatznutzens wurde kürzlich in den Nutzenbewertungen von Sofosbuvir bzw. Ledipasvir/Sofosbuvir vom IQWiG sowie G-BA erneut bestätigt (63-66). Das IQWiG sowie der G-BA argumentieren dazu, dass die nahezu 100%-ige Ansprechrate, die die Patienten unter einer Therapie mit Sofosbuvir bzw. Ledipasvir/Sofosbuvir in der bewertungsrelevanten einarmigen Studie jeweils erreichten, unter beobachtendem Abwarten	<i>Schweißchloridkonzentration (mmol/l)</i> Die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch die Erkrankung pathophysiologisch bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet. Der Endpunkt Schweißchloridkonzentration wurde in der Studie 121 als absolute Veränderung zu Woche 48 erhoben. Es zeigt sich für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unwahrscheinlich ist und dass somit auch ohne Vorliegen einer direkt vergleichenden Studie für das SVR ein Vorteil für die jeweiligen Therapien ableitbar sei. Der G-BA hält das SVR sogar für grundsätzlich patientenrelevant. In der Indikation CF zeigt das Schweißchlorid als anerkannter Biomarker, der mit der Pankreassuffizienz und der Lungenfunktionseinschränkung korreliert (67), im Rahmen der Diagnose die Erkrankung direkt an. Die Analyse von Daten eines Patientenregisters konnte ebenso eine konzentrationsabhängige Assoziation zwischen Schweißchlorid und der Mortalität sowie dem klinischen Phänotyp zeigen (68). Unter BSC ist eine Verbesserung des Schweißchlorids unwahrscheinlich, die Therapie mit CFTR-Modulatoren dagegen bewirkt kausal eine Verbesserung hin zum diagnostischen Grenzbereich, teilweise bis deutlich unterhalb des diagnostischen Schwellenwertes für die pathologische Chlorid-Konzentration (dieser Schwellenwert beträgt 60 mmol/l). Rapide und nachhaltige Verminderungen der Chloridkonzentration im Schweiß konnten mit CFTR-Modulatoren über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg gezeigt werden. Je jünger die Patienten sind, desto stärker ist dieser Effekt. Somit ist das Therapieansprechen und damit die Wirksamkeit unter Lumacaftor/Ivacaftor über das Schweißchlorid direkt messbar. Neben der bedeutenden diagnostischen Relevanz hat die Chloridkonzentration im Schweiß auch durch einen möglichen hohen Salzverlust bei CF-Patienten insbesondere im Sommer therapeutische	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Relevanz. Besonders bei Säuglingen in der Gedeihphase wird eine individuell angepasste, tägliche Kochsalzgabe mit der Nahrung empfohlen (69). Der Biomarker Schweißchlorid wurde – nach der sukzessiven Evidenzgenerierung über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg – zuvor auch im Rahmen der pädiatrischen Zulassung von Ivacaftor für Patienten mit einer R117H- oder einer Gating-Mutation bzw. von Lumacaftor/Ivacaftor von der EMA für die Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen. Die EMA sieht in der deutlichen, signifikanten Absenkung der Schweißchloridkonzentration einen Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von CFTR-Modulatoren (2, 70). Auch der G-BA hat in früheren Verfahren – insbesondere auch bei Säuglingen und Kleinkindern - den Stellenwert dieses Parameters für die Diagnose stets anerkannt. Der G-BA führt aus, dass die Schweißchloridwerte „die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln.“ (61, 71-74). Die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration wird daher als patientenrelevanter Parameter hinsichtlich der Morbidität eingestuft. Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vertex bittet den G-BA um Einbeziehung der hier genannten patientenrelevanten Endpunkte in die Nutzenbewertung.	
S. 6, S. 7, S.16, S. 21 und S. 23	Anmerkung: Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie VX16-809-121 Das IQWiG stuft die mit der Evidenz der Studie VX16-809-121 erreichbaren Aussagesicherheit maximal mit „Anhaltspunkt“ ein. Dies begründet das Institut mit einer eingeschätzten Unklarheit, ob in der Studie die Begleitbehandlung BSC – und damit auch die zVT – ausreichend umgesetzt wäre. Dies wird damit begründet, dass in den Darstellungen zur Begleittherapie im Modul 4 A des Nutzendossiers und im Studienbericht der Studie VX16-809-121 Angaben fehlen, die beschreiben, ob eventuell noch mehr Kleinkinder eine Anpassung der Begleittherapien benötigt hätten als für diejenigen, für die solche Anpassungen stattgefunden haben. Außerdem ließe sich den Angaben nicht entnehmen, ob Anpassungen im Sinne einer Dosiserhöhung oder Frequenz der medikamentösen und nichtmedikamentösen Begleitbehandlung vorgenommen wurden und wie viele Patienten Begleitbehandlungen im Studienverlauf evtl. abbrachen. Vertex ist weiterhin davon überzeugt, dass im Rahmen der Studie alle für das Wohl der Kleinkinder im Sinne einer bestmöglichen Begleitbehandlung notwendigen Schritte inkl. evtl. erforderlicher Anpassungen der relevanten Begleitbehandlungen durchgeführt	Für die Bewertung des Zusatznutzens von LUM/IVA bei Kindern mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wird die Studie VX16-809-121 (nachfolgend Studie 121) herangezogen. Bei der Studie 121 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde 2-teilige Studie, in der im 1. Teil LUM/IVA + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde. Aus den vorgelegten Daten im Dossier sowie aus den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten geht hervor, dass die Kinder zum Studieneinschluss und im Verlauf der Studie 121, eine umfassende symptomatische Therapie erhielten, die unter anderem inhalative Medikation (Kochsalzlösung, Mukolytika, Bronchodilatoren), Antibiotika, Verdauungsenzyme, Vitamine sowie Physiotherapie beinhaltet. Aus den im Dossier und im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten lässt sich nicht entnehmen, ob und bei wie vielen Patientinnen und Patienten Therapieanpassungen der Begleitbehandlung im Sinne einer Dosiserhöhung oder Erhöhung

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurden. Dem steht auch der prinzipielle Hinweis auf eine möglichst stabile Begleitbehandlung vor und während der Studie nicht im Wege, da diese u.a. eine Voraussetzung für eine valide Beurteilung des Behandlungseffektes darstellt und es im Rahmen der Studie zudem nicht geplant war, evtl. mögliche Reduktionen der Begleitbehandlungen zu ermitteln, sondern vielmehr erstmalig in einer randomisierten Studie für die Kleinkinder den Behandlungseffekt von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu BSC zu quantifizieren. Zu dieser Überzeugung der Realisierung der BSC in der Studie VX16-809-121 trägt ganz wesentlich bei, dass diese ausschließlich in deutschen Studienzentren durchgeführt wurde und davon ausgegangen werden darf, dass die Prüfarzte die Anforderung an eine bestmögliche Begleitbehandlung vollständig und damit auch in Übereinstimmung mit dem deutschen Versorgungskontext umgesetzt haben. Außerdem ist aus den Darstellungen im Nutzendossier und im Studienbericht bereits erkennbar, dass Anpassungen im Studienverlauf insbesondere hinsichtlich der Gabe von i.v. Antibiotika und von inhalativer Medikation im Studienverlauf auch im Hinblick auf deren Anzahl möglich waren und auch durchgeführt wurden (siehe dazu bspw. Tabelle 9 in der Nutzenbewertung des IQWiG sowie Tabellen 1.2.1 bis 1.5.1 in den Zusatzanalysen in Anhang 4-G). Insgesamt entsprechen die hier verfügbaren Darstellungen zu den Veränderungen der Begleittherapie im Nutzendossier (in Modul 4 A inkl. der angegebenen Quellen) und im Studienbericht vollständig den	der Frequenz der symptomatischen Therapie im Verlauf der Studie 121 möglich waren. Da unklar bleibt, ob die in der Studie 121 eingesetzte Begleitbehandlung eine vollständige Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC darstellt, verbleiben diesbezügliche Unsicherheiten.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	im Rahmen der ersten Nutzenbewertung für die Kleinkinder im Indikationsgebiet vorgelegten Analysen (dort im Modul 4 A dargestellt). Diese wiederum haben den G-BA dazu veranlasst, die zVT als ausreichend umgesetzt zu betrachten, was eine der vom G-BA explizit genannten erforderlichen Voraussetzungen für die vom G-BA vorgenommene Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Kindern ab dem 6. bzw. 12. Lebensjahr war (1). Auf dieser Basis sollte die analoge Überprüfung der Umsetzung von BSC als Basistherapie und zVT also auch in diesem Nutzenbewertungsverfahren ausreichend möglich sein und die vom IQWiG geäußerten Bedenken bezüglich bestehender Unklarheiten auszuräumen gestatten. Vorgeschlagene Änderung: Vertex sieht die Umsetzung der Basistherapie und damit der zVT im Sinne einer bestmöglichen Begleittherapie als gegeben und ausreichend dokumentiert an und bittet den G-BA, diese in Analogie zur Erstbewertung im Indikationsgebiet bei Kleinkindern zwischen 2 bis 5 Jahren anzuerkennen und die maximale Aussagesicherheit der RCT VX16-809-121 nicht herabzustufen.	<u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie 121 bei Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren, unter Berücksichtigung der Bewertung von LUM/IVA bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren. Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz sowie der Unsicherheiten von patientenrelevanten Effekten in dieser Altersgruppe wird insgesamt ein Anhaltspunkt abgeleitet.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5 und S. 10	Anmerkung: Evidenzgrundlage, die Vertex als Basis für die Nutzenbewertung im Nutzendossier herangezogen hat Das IQWiG führt aus, dass Vertex die Ableitung des Zusatznutzens nicht auf Basis der RCT VX16-809-121 durchgeführt hätte, sondern in einer Gesamtschau über die vorgelegten Ergebnisse und Argumente. Abgesehen davon, dass auch die Gesamtschau der Evidenz ihrerseits die RCT VX16-809-121 mit einschließt, der Satz in sich also nicht ganz widerspruchsfrei ist, suggeriert diese Einschätzung ein anderes als das tatsächliche Vorgehen von Vertex bei der Diskussion des Zusatznutzens. Zwar ist es richtig, dass Vertex in Übereinstimmung mit den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin die vorgelegte Gesamtevidenz als Basis für die zusammenfassende Einschätzung zum Zusatznutzen herangezogen und diskutiert hat – zuzüglich der Argumente eines möglichen Evidenztransfers von älteren Patienten mit der gleichen Grunderkrankung auf die hier relevante Patientenpopulation der Kleinkinder zwischen 2 und 5 Jahren. Dies entspricht damit generell auch der Argumentation des G-BA im Rahmen der Erstbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor im Indikationsgebiet im Jahr 2019 (1). Allerdings erscheint die Darstellung des IQWiG dahingehend nicht transparent, als dabei nicht erwähnt wird, dass die Ergebnisse der Studie VX16-809-121 für sich genommen bereits den in der Zusammenschau von Vertex schließlich abgeleiteten beträchtlichen Zusatznutzen begründet haben. Dies ist anhand der ausführlichen	Zusammengenommen ergibt sich für LUM/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind auf Grundlage der Ergebnisse der Studie 121, und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie der Ergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Würdigung und Diskussion der einzelnen patientenrelevanten Endpunkte der Studie VX16-809-121 bei der Diskussion des Zusatznutzens zu ersehen (Abschnitte 4.1 und 4.4.2 des Moduls 4 A). Die weitere vorgelegte Evidenz sowie die Argumente bezüglich des Evidenztransfers untermauern die aus der Studie VX16-809-121 abgeleiteten Einschätzungen. So erweitert bspw. die Überlebenszeit-Modellierung die Aussagen der Studie mit der in die Richtung eines dramatischen Behandlungseffektes zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor weisenden Verlängerung der Überlebenszeit der Kleinkinder (im Mittel mit 30,0 Jahren geschätzt) bei Behandlungsbeginn ab dem zweiten Lebensjahr. Insofern ist auch bei Vertex die RCT VX16-809-121 bereits die Basis der Einschätzung zum Zusatznutzen. Vorgeschlagene Änderung: Korrektur der Feststellung, welche Evidenzbasis Vertex in seiner Begründung des Zusatznutzens herangezogen hat.	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre). D-432. 15.08.2019; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/444/#beschluesse> [Zugriff am: 06.01.2022].
2. European Medicines Agency (EMA). 2018. Assessment Report Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/003954/X/0034/G. 15.11.2018; Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/orkambi-h-c-3954-x-0034-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Zugriff am: 18.01.2022].
3. Gemeinsamer, B. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018.
4. Sheppard, MN, Nicholson, AG. The pathology of cystic fibrosis. Current Diagnostic Pathology. 2002;8(1):50-9.
5. 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.
6. 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.
7. Tizzano, EF, O'Brodivich, 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.
8. VanDevanter, DR, Kahle, JS, O'Sullivan, AK, Sikirica, S, Hodgkins, PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. J Cyst Fibros. 2016;15(2):147-57.
9. 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.
10. 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(1):75-81.
11. Ramsey, KA, Ranganathan, S. Interpretation of lung function in infants and young children with cystic fibrosis. Respiriology. 2014;19(6):792-9.
12. 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.
13. Long, FR, Williams, RS, Castile, RG. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. J Pediatr. 2004;144(2):154-61.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). 2018.
20. Liou, TG, Adler, FR. Five-year survivorship in cystic fibrosis: Outcomes improve but the disease remains the same. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2015;14:S33.
21. Liou, TG, Kartsonaki, C, Keogh, RH, Adler, FR. Evaluation of a five-year predicted survival model for cystic fibrosis in later time periods. *Sci Rep*. 2020;10(1):6602.
22. McGarry, L, Lopez, A, Chandler, C, Pelligra, C, Alkhateeb, Z, Rubin, J, et al. Validation of modeled 5-year survival outcomes among patients with cystic fibrosis treated with the CF transmembrane conductance regulator modulator ivacaftor using US CF Foundation Patient Registry data. International Society of Pharmacoeconomic and Outcomes Research (ISPOR); May, 16-20, 2020; Orlando, Florida.2020.
23. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. 2015. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi). Modul 4A. 10.12.2015; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/207/> [Zugriff am: 06.01.2022].
24. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. 2018. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi). Modul 4A. 30.01.2018; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/344/> [Zugriff am: 06.01.2022].
25. Vertex Pharmaceuticals Inc. Study 809-121 (2-5YO, Germany) final results and communication plan. 2021.
26. Eichinger, M, Optazait, DE, Kopp-Schneider, A, Hintze, C, Biederer, J, Niemann, A, et al. Morphologic and functional scoring of cystic fibrosis lung disease using MRI. *Eur J Radiol*. 2012;81(6):1321-9.
27. Leutz-Schmidt, P, Eichinger, M, Sommerburg, O, Stahl, M, Triphan, MF, Gehlen, S, et al. Magnetresonanztomographie der Lunge bei Mukoviszidose. *Der Radiologe*, published online: 29072020. 2020.

28. Stahl, M, Wielputz, MO, Graeber, SY, Joachim, C, Sommerburg, O, Kauczor, HU, et al. Comparison of Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):349-59.
29. McLeod, C, Wood, J, Schultz, A, Norman, R, Smith, S, Blyth, CC, et al. Outcomes and endpoints reported in studies of pulmonary exacerbations in people with cystic fibrosis: A systematic review. *J Cyst Fibros*. 2020;19(6):858-67.
30. Schaefer, JF, Hector, A, Schmidt, K, Teufel, M, Fleischer, S, Graepler-Mainka, U, et al. A semiquantitative MRI-Score can predict loss of lung function in patients with cystic fibrosis: Preliminary results. *Eur Radiol*. 2018;28(1):74-84.
31. Aurora, P, Stanojevic, S, Wade, A, Oliver, C, Kozłowska, W, Lum, S, et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):752-8.
32. Fowler, WS. Lung function studies; uneven pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with pulmonary disease. *J Appl Physiol*. 1949;2(6):283-99.
33. Stahl, M, Joachim, C, Wielputz, MO, Mall, MA. Comparison of lung clearance index determined by washout of N₂ and SF₆ in infants and preschool children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018.
34. Robinson, PD, Latzin, P, Verbanck, S, Hall, GL, Horsley, A, Gappa, M, et al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. *Eur Respir J*. 2013;41(3):507-22.
35. Husemann, K, Kohlhäufel, M. Lung clearance index - Messung und Anwendung. *Der Pneumologe*. 2015;12(6):490-99.
36. Aurora, P, Gustafsson, P, Bush, A, Lindblad, A, Oliver, C, Wallis, CE, et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. *Thorax*. 2004;59(12):1068-73.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2019. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (D-432). Stenographisches Wortprotokoll. 24.06.2019; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-444/2019-06-24_Wortprotokoll_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432.pdf [Zugriff am: 10.01.2022].
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). D-339. 02.08.2018; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/344/#beschluesse> [Zugriff am: 06.01.2022].
39. Fuchs, SI, Eder, J, Ellemunter, H, Gappa, M. Lung clearance index: normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(12):1180-5.
40. Gustafsson, PM, De Jong, PA, Tiddens, HA, Lindblad, A. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. *Thorax*. 2008;63(2):129-34.

41. Horsley, AR, Gustafsson, PM, Macleod, KA, Saunders, C, Greening, AP, Porteous, DJ, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 2008;63(2):135-40.
42. Hardaker, KM, Panda, H, Hulme, K, Wong, A, Coward, E, Cooper, P, et al. Abnormal preschool Lung Clearance Index (LCI) reflects clinical status and predicts lower spirometry later in childhood in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18(5):721-7.
43. Stanojevic, S, Davis, SD, Retsch-Bogart, G, Webster, H, Davis, M, Johnson, RC, et al. Progression of Lung Disease in Preschool Patients with Cystic Fibrosis. *AJRCCM Articles in Press*. 2016.
44. Owens, CM, Aurora, P, Stanojevic, S, Bush, A, Wade, A, Oliver, C, et al. Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. *Thorax*. 2011;66(6):481-8.
45. Ellemunter, H, Fuchs, SI, Unsinn, KM, Freund, MC, Waltner-Romen, M, Steinkamp, G, et al. Sensitivity of Lung Clearance Index and chest computed tomography in early CF lung disease. *Respir Med*. 2010;104(12):1834-42.
46. Ramsey, KA, Rosenow, T, Turkovic, L, Skoric, B, Banton, G, Adams, AM, et al. Lung Clearance Index and Structural Lung Disease on Computed Tomography in Early Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):60-7.
47. Vermeulen, F, Proesmans, M, Boon, M, Havermans, T, De Boeck, K. Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2014;69(1):39-45.
48. Kraemer, R, Baldwin, DN, Ammann, RA, Frey, U, Gallati, S. Progression of pulmonary hyperinflation and trapped gas associated with genetic and environmental factors in children with cystic fibrosis. *Respir Res*. 2006;7:138.
49. Kurz, JM, Ramsey, KA, Rodriguez, R, Spycher, B, Biner, RF, Latzin, P, et al. Association of lung clearance index with survival in individuals with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2021.
50. Stahl, M, Wielputz, MO, Ricklefs, I, Dopfer, C, Barth, S, Schlegtendal, A, et al. Preventive Inhalation of Hypertonic Saline in Infants with Cystic Fibrosis (PRESIS). A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(10):1238-48.
51. Liou, TG, Elkin, EP, Pasta, DJ, Jacobs, JR, Konstan, MW, Morgan, WJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010;9(4):250-6.
52. Engberink, EO, Ratjen, F, Davis, SD, Retsch-Bogart, G, Amin, R, Stanojevic, S. Inter-test reproducibility of the lung clearance index measured by multiple breath washout. *Eur Respir J*. 2017;50:1700433.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2020. Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020; Abrufbar unter: <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/> [Zugriff am: 10.01.2022].
54. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. 2009.
55. Sharma, R, Florea, VG, Bolger, AP, Doehner, W, Florea, ND, Coats, AJ, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2001;56(10):746-50.

56. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Beratung nach §8 AM-NutzenV BfArM-Stellungnahme. 2012.
57. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2011. S1-Leitlinie "Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz"; Abrufbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/LL_S1_mukoviszidose_ernaehrung_exokrine_pankreasinsuffizienz.pdf [Zugriff am: 10.01.2022].
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2013. 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. D-034. 07.02.2013; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/36/#beschluesse> [Zugriff am: 10.01.2022].
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2015. 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). D-133. 19.02.2015; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/134/#beschluesse> [Zugriff am: 10.01.2022].
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor. D-204. 02.06.2016; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/207/#beschluesse> [Zugriff am: 10.01.2022].
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. 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: Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate). D-500. 04.06.2020; [Zugriff am: 10.01.2022].
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011. Boceprevir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A11-17. 29.11.2011; Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/a11-17_boceprevir_nutzenbewertung_gemaess_35a_sgb_v.pdf?rev=117386 [Zugriff am: 10.01.2022].
63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 21.01.2021; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7237/2021-01-21_AM-RL-XII_Sofosbuvir_D-562_TrG.pdf [Zugriff am: 10.01.2022].
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2021. 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 - Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 21.01.2021; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7235/2021-01-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_D-563_TrG.pdf [Zugriff am: 10.01.2022].

65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2020. Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A20-64. 29.10.2020; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3862/2020-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Sofosbuvir-D-562.pdf [Zugriff am: 10.01.2022].
66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2020. Ladipasvir/Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A20-63. 29.10.2020; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3880/2020-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ledipasvir-Sofosbuvir_D-563.pdf [Zugriff am: 10.01.2022].
67. Muhlebach, MS, Clancy, JP, Heltshe, SL, Ziady, A, Kelley, T, Accurso, F, et al. Biomarkers for cystic fibrosis drug development. J Cyst Fibros. 2016;15(6):714-23.
68. McKone, EF, Velentgas, P, Swenson, AJ, Goss, CH. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. J Cyst Fibros. 2015;14(5):580-6.
69. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2020. S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie; Abrufbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/026-024.html> [Zugriff am: 10.01.2022].
70. European Medicines Agency (EMA). 2020. Assessment Report Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0086. 17.09.2020; Abrufbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0086-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Zugriff am: 10.01.2022].
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. 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 (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). D-476. 20.02.2020; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/481/#beschluesse> [Zugriff am: 10.01.2022].
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. 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 (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren). D-479. 20.02.2020; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/484/#beschluesse> [Zugriff am: 10.01.2022].
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. 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 (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation). D-480. 20.02.2020; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/485/#beschluesse> [Zugriff am: 10.01.2022].
74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. 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 (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). D-552. 17.12.2020; Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/563/#beschluesse> [Zugriff am: 10.01.2022].

5.2 Stellungnahme des BPI - Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	13.01.2022
Stellungnahme zu	Lumacaftor/Ivacaftor / Orkambi® (2-5 Jahre) Vorgangsnummer D-733
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Ziel des vorgelegten Berichts des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ist die Wiederbewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) im Alter zwischen 2 und 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind. Die Wiederbewertung betrifft das am 15.01.2019 zugelassene Anwendungsgebiet der Kinder ab 2 Jahren, für die mit dem Wirkstoff die einzig zugelassene Therapieoption besteht. Für die Population ab 12 Jahren hat der G-BA einen Hinweis auf einen beträchtlichen bzw. nachlaufend auch für die Populationen der 6-11-Jährigen und 2-5-Jährigen einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt (2015, 2018 und 2019); letzteren befristet. Als zVT wurde wie in den vorherigen Nutzenbewertungen zu Lumacaftor/Ivacaftor als Ausdruck fehlender Therapiemöglichkeiten Best-supportive-care, definiert als eine bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL)) unter Ausschöpfung aller möglichen diätetischen Maßnahmen, festgelegt. Für die Zusatznutzenbewertung liegen nun ergänzend zur Evidenz aus dem ersten Verfahren die Ergebnisse der RCT VX16-809-121 sowie die Ergebnisse der 1-armigen Studie VX-16-809-116 (Verlängerungsstudie zur Zulassungsstudie VX15-809-115) vor, in denen CF-Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit Lumacaftor/Ivacaftor (zusätzlich zu	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Arzneimittels Orkambi® mit dem Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) nach Fristablauf. LUM/IVA ist indiziert zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt. Für die Nutzenbewertung von LUM/IVA wurde die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie 121 herangezogen. In der Studie 121 traten keine Todesfälle auf. Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen sowie LCI_{2,5} ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Endpunkt BMI z-Score ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 121 nicht erhoben. In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
deren Basistherapie) über 24 bzw. 120 Wochen behandelt wurden. Außerdem konnte der pU Ergebnisse der vergleichenden Kohortenstudie VX14-809-108 sowie eine Modellierung zur Überlebenszeit vorlegen.	Die vom pharmazeutischen Unternehmen ergänzend vorgelegten Studien VX14-809-108, VX16-809-116 und die einarmige Extensionsstudie 121 werden aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt. Zusammengenommen ergibt sich für LUM/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind auf Grundlage der Ergebnisse der Studie 121, und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie der Ergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Patientenrelevanz von Schweißchlorid anerkennen</u> Das IQWiG geht in seiner Bewertung D-733 nicht auf die Schweißchlorid-Konzentration ein. Die Schweißchlorid-Konzentration wird in Fachkreisen als relevant erachtet, da eine Veränderung einen direkten Schluss auf die CFTR-Funktion und somit das Ausmaß des auch vom Patienten wahrnehmbaren Therapieeffekts erlaubt. Dies wiederum beeinflusst Behandlungsentscheidungen und damit zusammenhängend die Prognose des Patienten. Auch die Europäische Arzneimittelagentur EMA bestätigt die Relevanz der Schweißchlorid-Konzentration zur Einschätzung der Wirksamkeit. Es erscheint somit folgerichtig, dass auch der G-BA die Patientenrelevanz der Schweißchlorid-Konzentration anerkennt.	<i>Schweißchloridkonzentration (mmol/l)</i> Die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch die Erkrankung pathophysiologisch bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet. Der Endpunkt Schweißchloridkonzentration wurde in der Studie 121 als absolute Veränderung zu Woche 48 erhoben. Es zeigt sich für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Patientenrelevanz des Body-Mass-Index (BMI) anerkennen</u> Patienten mit CF haben stets ein erhöhtes Risiko für Untergewicht bedingt durch mit der Krankheit assoziierte Störungen in der Nährstoffaufnahme, welches auch mit einer schlechteren Krankheitsprognose verbunden ist. Folgerichtig liegen die Zielwerte für den BMI über denen von Gesunden. Das IQWiG erkennt die Patientenrelevanz des BMI bzw. des altersabhängigen z-Score in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht an. Die Studiendaten der RCT VX-16-809-121 für Lumacaftor/Ivacaftor legen nahe, dass die Patienten statistisch signifikante Verbesserungen in dem z-Score zeigen. Angesichts dessen - sowie des generellen Risikos für CF-Patienten für Untergewicht verbunden mit dessen Folgen für die Krankheitsprognose - ergibt sich die grundsätzliche Relevanz des BMI, der daher ebenso in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte.	<i>Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score</i> Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt. In der Studie 121 zeigt sich für den BMI z-Score ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.
<u>Effekte der RCT plus weitere Evidenz und Übertragung von Evidenz berücksichtigen</u> Auf Seite 28 der IQWiG-Dossierbewertung wird angeführt, dass der pU aus den Ergebnissen der Studie VX16-809-121 sowie unter Berücksichtigung weiterer Unterlagen einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Der pU beschreibt im Dossier auch das Wirkprinzip von Lumacaftor/Ivacaftor, welches sich in allen Altersgruppen (2-5 Jahre, 6-11 Jahre und ab 12 Jahre) nicht unterscheidet. Daraus wird ersichtlich, dass es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine erneute Erweiterung der Indikation handelt	<u>Fazit</u> Zusammengenommen ergibt sich für LUM/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind auf Grundlage der Ergebnisse der Studie 121, und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie der Ergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit dem Ziel, CF-Patienten so früh wie möglich kausal behandeln zu können und somit die Lücke zum erweiterten Neugeborenen Screening zu schließen. Die Nichtberücksichtigung weiterer Untersuchungen und Argumente (wie Verlängerungsstudie, Therapieswitch-Studie, Extrapolationsmodell zu den Auswirkungen eines frühen Therapiebeginns) begründete das IQWiG in der Erstbewertung im Wesentlichen mit der Nichtverfügbarkeit von Evidenz aus RCT für die Patientenpopulation der 2- bis 5-Jährigen. Auch in der vorliegenden Folgebewertung lehnt das IQWiG die Berücksichtigung weiterer Evidenz aus der Verlängerungsstudie der Zulassungsstudie, einer Kohortenstudie sowie einer Modellierung zur Überlebenszeit aus nicht nachvollziehbaren Gründen ab. Nun legt der pU erstmals Ergebnisse einer RCT vor. Diese positiven, patientenrelevanten Effekte sowie zusätzliche Evidenz sollte in jedem Fall – und insbesondere unter Berücksichtigung der dem G-BA bekannten arzneimittelrechtlichen Einschränkungen zur Durchführung von klinischen Studien mit Minderjährigen – im Bewertungsverfahren auch berücksichtigt werden. Der G-BA hat in der Vergangenheit die in § 5 Absatz 5a der AM-NutzenV enthaltene Regelung genutzt, die Möglichkeit der Übertragbarkeit von Evidenz im Rahmen von pädiatrischen Indikationserweiterungen anzuwenden, wenn dies wissenschaftlich begründbar ist. Dies wäre auch vorliegend geboten, da in Bezug auf die in Rede stehenden pädiatrische Population u. a. von einem vergleichbaren Erkrankungsbild und einen vergleichbaren Wirkmechanismus der Intervention auszugehen ist.	zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

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

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der BIO Deutschland e. V.

Datum	17.01.2022
Stellungnahme zu	Lumacaftor/Ivacaftor / Orkambi® (2-5 Jahre) Vorgangsnummer D-733
Stellungnahme von	BIO Deutschland e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zystische Fibrose (CF; Mukoviszidose) ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen der kaukasischen Bevölkerung, mit ca. 6.000 Betroffenen in Deutschland und damit als seltene Erkrankung anerkannt. Zugrunde liegt der Erkrankung ein genetischer Defekt im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Bei CF ist das CFTR-Protein entweder nicht oder in zu geringer Dichte auf der epithelialen Zelloberfläche vorhanden und/oder in der Funktion eingeschränkt, wodurch es zu einer Beeinträchtigung der CFTR-Aktivität kommt. Das CFTR-Protein selbst ist ein Ionenkanal in der apikalen Oberfläche aller Epithelzellen, der an der Regulation des Wasser- und Salz-Austauschs beteiligt ist. Folge ist ein fehlerhafter Transport von Chlorid durch die Zellmembran, was zu einer Dehydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms in wichtigen Organen führt. Die F508del Mutation ist die mit Abstand häufigste Mutation. Eine typische Manifestation findet sich in der Entzündung und häufigen Infektion der Lunge, welche über die Jahre zur erheblichen Einschränkung des Lungenvolumens und der Lungenfunktion führt. Bereits im Kindesalter liegen strukturelle Veränderungen der Lunge vor, welche sich im Krankheitsverlauf manifestieren. Die Progression der multisystemischen Erkrankung ist im Detail erforscht. Beim Vorliegen der F508del Mutation wird eine besonders schnelle Progression beobachtet, die frühzeitig zum Tod führt. Orkambi als Festkombination der Wirkstoffe Lumacaftor (VX-809) und Ivacaftor (VX-770) zur Behandlung der zystischen Fibrose bei CF-Patienten ab zwei Jahren mit homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen ermöglicht einen gezielten und kausalen Einsatz im Sinne einer	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Personalisierten Medizin statt symptomatischer Therapie. Es handelt sich hier um die Neubewertung nach Ablauf der Befristung der am 15.01.2019 erteilten Zulassungserweiterung für jüngere Patienten im Alter von zwei bis fünf Jahren. Gerade die Kombination aus Lumacaftor, welches die CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöht, und Ivacaftor, welches die Funktionsfähigkeit der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteinkanäle verbessert, ist abgestimmt auf Patienten, die durch einen CFTR-Defekt aufgrund der F508del-Mutation daran leiden, dass die CFTR-Proteine in zu geringer Menge exprimiert werden. Das Zusammenwirken von Lumacaftor (als CFTR-Korrektor) und Ivacaftor (als CFTR-Potentiator) führt zu einer erhöhten Menge und Funktion von F508del-CTFR an der Zelloberfläche der betroffenen Patienten, was einen erhöhten Chloridionentransport zur Folge hat.	
<u>Relevanz der RCT/Patientenrelevanz der Endpunkte Schweißchlorid, LCI und z-Score des BMI</u> Die besondere Herausforderung bei der Versorgung von Kleinkindern (hier 2-5 Jahre) ist eine Generierung reproduzierbarer Ergebnisse. Ergänzend zu den Ergebnissen der 1-armigen Zulassungsstudie VX15-809-115 in der Erstbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer nun die Ergebnisse einer explorativen RCT vor. Dies ist für diese sehr junge Altersgruppe im Anwendungsgebiet vermutlich einmalig. Solche Studien sind gerade bei seltenen Erkrankungen mit komplexem Krankheitsbild kaum bis gar nicht durchführbar. Das bestätigt auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) im Rahmen der Zulassung für die Kleinkinder. Bei diesen jungen Patienten kann der Fokus der Studien auf der Sicherheit der Anwendung liegen; die Wirksamkeit könnte aus bereits vorhandenen Studien mit älteren Patienten extrapoliert werden.	Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf von LUM/IVA zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie 121 herangezogen. Aus dieser Studie ergeben sich Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität sowie Nebenwirkungen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse der randomisierten klinischen Studie VX16-809-121 von besonderer Bedeutung. Die Studie zeigt bemerkenswerte Effekte in den patientenrelevanten Endpunkten Schweißchlorid und z-Score des BMI sowie positive Trends beim <i>Lung Clearance Index</i> (LCI) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie <i>best supportive care</i> (BSC). Die Patientenrelevanz dieser Endpunkte sei im Folgenden kurz beschrieben: Dem Biomarker Schweißchlorid ist eine hohe Bedeutung zuzuweisen, da er anhand der Verbesserung der CFTR-Aktivität die kausale Wirkung der CFTR-Modulatoren, im vorliegenden Fall von Lumacaftor/Ivacaftor, anzeigt und dadurch bereits in jungen Patienten mit CF der klinische Nutzen demonstriert werden kann. Daher ergibt sich unmittelbar die Patientenrelevanz des Endpunkts Schweißchlorids. Der BMI ist ein etablierter Parameter, der den Ernährungszustand abbildet. Dieser kann bei Patienten mit Mukoviszidose aufgrund der ebenso vorliegenden Verdauungsstörung beeinträchtigt sein. An dieser Stelle möchten wir auf die Ausführung von PD Dr. Barker (AkdÄ) im Rahmen der mündlichen Anhörung am 12. Juni 2018 verweisen: <i>„Der Body-Mass-Index ist ein ganz zentraler, etablierter Parameter, der den Ernährungszustand abbildet. Das ist ein wichtiger Punkt; denn Mukoviszidose führt auch zu einer Verdauungsstörung. Ein Teil der Therapie wendet sich diesen gastrointestinalen Manifestationen zu. Insofern ist das ein relevanter Parameter. Auch Ernährungszustand, Lungenfunktion und Lebenserwartung sind sehr eng korreliert; insofern sollte er mit betrachtet werden.“</i> Daraus ergibt sich unmittelbar die Patientenrelevanz des Endpunkts z-Score des BMI.	<i>Schweißchloridkonzentration (mmol/l)</i> Die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch die Erkrankung pathophysiologisch bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet. Der Endpunkt Schweißchloridkonzentration wurde in der Studie 121 als absolute Veränderung zu Woche 48 erhoben. Es zeigt sich für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration ein statistisch signifikanter Unterscheid zugunsten von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anhand des LCI können gerade im Frühstadium bereits Lungenveränderungen gemessen werden. Auch der G-BA hat in den Bewertungen für Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit CF im Alter von zwei bis fünf bzw. sechs bis elf Jahren den LCI als relevanten Endpunkt in der zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Zum Thema messbare Veränderungen verweisen wir zudem auf die Diskussion zu Schweißchlorid, LCI und BMI in vorherigen Verfahren. Aus den positiven Trends beim LCI ergibt sich daher für Lumacaftor/Ivacaftor zusammen mit den patientenrelevanten Änderungen beim Schweißchlorid und z-Score des BMI in der RCT VX-16-809-121 ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Die Dossierbewertung des IQWiG stellt ausschließlich auf die Endpunktkategorien Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen und Morbidität mit den Endpunkten pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen, ab und betrachtet diese für den Zeitraum der Zulassungserweiterung (Patientinnen und Patienten im Alter von 2 – 5 Jahren). Weder bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität noch bei der Morbidität werden die Verbesserungen Schweißchlorid, LCI und z-Score des BMI und deren Auswirkungen für die Patientinnen und Patienten berücksichtigt. Diese statische (reduzierte) Betrachtung der patientenrelevanten Endpunkte führt zu einer Fehleinschätzung des Zusatznutzens für die Betroffenen. CF ist eine progrediente Erkrankung. Es gilt frühzeitig anzusetzen, um langfristig eine Verbesserung des Lebens und Überlebens mit der	<i>Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score</i> Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt. In der Studie 121 zeigt sich für den BMI z-Score ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. <i>Lung Clearance Index (LCI_{2,5})</i> Der Lung Clearance Index ist ein Maß für die Beurteilung der Ventilationsinhomogenität der Lunge und wird anhand des Gasauswaschtests gemessen. In der Studie wurde die absolute Veränderung des LCI_{2,5} nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Studienbeginn gemessen. Der LCI_{2,5} wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien kann nicht die

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erkrankung zu erreichen. Der pharmazeutische Unternehmer hat durch messbare Verbesserungen bei den Endpunkten Schweißchlorid, LCI und z-Score des BMI gezeigt, dass bereits in dem sehr jungen Alter Verbesserungen zugunsten der langfristigen Prognose der Betroffenen erreicht werden können. Zudem haben diese Verbesserungen die Basis für den Evidenztransfer der Studien mit älteren Patientinnen und Patienten verdeutlicht. Aufgrund der starren Systematik wurden diese Nachweise nicht in die Nutzenbewertung aufgenommen.	Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCI_{2,5} ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI_{2,5} zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCI_{2,5} als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Da jedoch Langzeitdaten für den LCI_{2,5} fehlen, ist die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, eingeschränkt. Für den LCI_{2,5} wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. <u>Fazit</u> Zusammengenommen ergibt sich für LUM/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind auf Grundlage der Ergebnisse der Studie 121, und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie der Ergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Kindern und

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Jugendlichen ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Frühe Therapie

Bei Kleinkindern mit CF manifestiert sich die Erkrankung zunächst weniger anhand pulmonaler Symptome, sondern vielmehr an Pankreasdysfunktionen und einem schlechten Ernährungsstatus. Im Gastrointestinaltrakt führt die bei Mukoviszidose verminderte Chloridsekretion zu einer sekundären Wasserretention. Damit einhergehende Erkrankungen sowie Dystrophien führen oft zu unzureichender Nahrungsaufnahme gepaart mit einem bei Mukoviszidose erhöhten Energieverbrauch. Pulmonale Symptome manifestieren sich erst später. Sie sind aber schon vorhanden. Bereits bei Säuglingen, die im Neugeborenen Screening in den ersten Lebenswochen diagnostiziert wurden, findet man pulmonale Veränderungen im Sinne von Entzündung, von Mucus-Obstruktion und von strukturellen Veränderungen. Diese Veränderungen sind initial reversibel, entwickeln sich aber in den ersten Lebensjahren – also im relevanten Zeitraum bis sechs Jahre – teilweise zu irreversiblen Bronchiektasen. Wenn ein Kind eine Bronchiektase hat, ist dies auch mit einer kausalen Therapie nicht mehr rückgängig zu machen. Es kommt also bereits bei Säuglingen und Kleinkindern darauf an, diese ersten Veränderungen kausal zu behandeln, um sie erst gar nicht entstehen zu lassen. Seit der am 15.01.2019 erteilten Zulassungserweiterung für Lumacaftor/Ivacaftor können nun Patienten ab zwei Jahren erstmals kausal behandelt werden und frühe Veränderungen durch die Erkrankung teils rückgängig gemacht werden. Der Behandlungsansatz BSC kann das nicht leisten.

Wie bereits in den vorherigen Verfahren von Lumacaftor/Ivacaftor besprochen, geht es bei der Behandlung der Mukoviszidose darum frühestmöglich irreversible Veränderungen zu vermeiden, die sich im weiteren Verlauf manifestieren und im Ergebnis zu starken Beeinträchtigungen oder einer (stark) verkürzten Lebenserwartung führen. Wir verweisen insofern auf die Feststellungen von Prof. Mall (Charité Berlin) im Rahmen der mündlichen Anhörung am 12. Juni 2018

Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
für die Bewertung von Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten von sechs bis elf Jahren: <i>„Meines Erachtens sprechen zum einen der Schluss, den man über die Veränderungen des In-vivo-Biomarkers ziehen kann, und zum anderen die Erkenntnis dieser frühen reversiblen Veränderungen dafür, dass diese erste kausale Therapie in der Altersgruppe, über die wir heute sprechen, aber im Grunde sogar schon bei jüngeren Kindern gegenüber den bisherigen eigentlich rein symptomatischen Therapien, die wir bislang zur Verfügung hatten, einen erheblichen Zusatznutzen hat. ...“</i> <i>“Das ist im Grunde eine ganz starke Rationale, warum auch die wissenschaftliche Community im Moment davon überzeugt ist, dass wir diese kausalen Therapien so früh wie möglich beginnen müssen. Die jetzige Erweiterung zu 6 bis 11 Jahren ist natürlich der erste Schritt im Rahmen dieser „Pediatric Investigation Plans“, wie sie vorgegeben sind. Aber wie gesagt, es liegt auch schon eine Studie bei jüngeren Kindern vor.“</i> Das ein frühestmöglicher kausaler Therapieansatz notwendig ist, bestätigte auch Frau Dr. Mehl (AGAM): <i>„Unsere ganze Therapie zielt eigentlich darauf ab, so früh wie möglich irreversible Schäden 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</i>	

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>immer noch Kinder, die an dieser Erkrankung versterben, jedoch viele junge Erwachsene mit einer deutlich verminderten Lebenserwartung. Insofern ist es für uns natürlich von hohem Interesse, da mehr an Therapien, aber vor allem von hohem Interesse, eine kausale Therapie möglichst früh zur Verfügung zu haben. Das haben wir bei den unter 6-Jährigen bisher nicht, außer bei den Patienten mit G551D-Mutation, für die es das Medikament Kalydeco gibt, das ebenfalls ein CFTR-Modulator ist, bei dem wir sehr beeindruckende Ergebnisse auch bei den kleinen Kindern haben.“</i> Ebenso PD Dr. Barker (AkdÄ): <i>“Wenn es wie mit den neuen CFTR-Modulatoren die Möglichkeit einer ursächlichen Behandlung gibt, dann ist es für uns von größtem Interesse, sie so früh wie möglich einzusetzen und auch eine sowohl wirksame als auch gut verträgliche Behandlung zum frühestmöglichen Zeitpunkt einzusetzen, um eben die Auswirkungen des Ionentransportdefektes schon primär zu verhindern und nicht erst, wie wir es jetzt mit den symptomatischen Therapien tun, die ja alle zusätzlich auch in den Studien zum Einsatz gekommen sind, auf die Auswirkungen auf Ernährung, auf Schleim in der Lunge und all diese anderen Dinge weiter achten zu müssen. Insofern ist es ganz klar: Nicht nur die Patienten, sondern auch wir Behandler träumen davon, dass es sichere und gut wirksame Medikamente auch schon für ganz junge Kinder gibt. ...“</i> Zusammenfassend bleibt hervorzuheben, dass bei einem progredientem Krankheitsverlauf wie in der Mukoviszidose eine frühe Bekämpfung der Ursachen unumgänglich bleibt (siehe hierzu auch die Begründung für die Einführung eines erweiterten Neugeborenen Screenings).	

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Effekte zu betrachteten Endpunkten</u> Zu der Feststellung in der Nutzenbewertung, dass zu den betrachteten Endpunkten keine (weder zum Nachteil noch zum Vorteil) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) gezeigt wurden, erlauben wir uns folgendes festzuhalten: Viele Symptome der Mukoviszidose manifestieren sich erst in einem späteren Alter, auch wenn deren Grundlagen früher, nämlich teils bereits in utero gelegt werden. Aber erst die Manifestation der Symptome erlaubt es, Effekte der Therapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu zeigen. Dem Biomarker Schweißchlorid ist daher eine hohe Bedeutung zuzuweisen und zeigt bereits in der Altersgruppe der Kinder den klinischen Nutzen an. Zudem sind Kleinkinder im Rahmen ihrer rasanten Entwicklung vielen Veränderungen ihres Körpers ausgesetzt, was die Zuordnung von Effekten zusätzlich erschweren kann. Zum Thema messbare Veränderungen verweisen wir auf die Diskussion zu BMI in vorherigen Verfahren. Das bestätigten auch die Experten in vergangenen Anhörungen (u. a. siehe Zitate oben).	Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Evidenztransfer

Die Voraussetzungen für den vom G-BA in der Erstbewertung anerkannten Evidenztransfer des Zusatznutzens von älteren Populationen auf die vorliegenden jüngeren Populationen sind weiterhin gegeben, da

- es sich bei CF um eine genetische Erkrankung handelt;
- der Krankheitsverlauf, sprich die Progression, bekannt ist

und das Dosis-Wirksamkeitsverhältnis in Studien geprüft und gewichtsabhängig angepasst wurde.

Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. ist die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose – wie die hier zu betrachtenden Kinder – noch relativ wenige Symptome aufweisen. Dadurch lässt sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt messen. So zeigt sich die Symptomlast und Verbesserung der Symptome im LUM/IVA-Arm stärker bei den Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren im Vergleich zu den Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren.

Für Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren zeigte sich für den aufgrund seiner klinischen Bedeutung zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose herangezogenen Endpunkt $LCI_{2,5}$ ein Vorteil von LUM/IVA gegenüber BSC.

Bei älteren Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden Vorteile für LUM/IVA gegenüber BSC festgestellt. Darunter zählen die patientenrelevanten Endpunkte BMI bzw. BMI z-Score und pulmonale Exazerbationen.

In Anbetracht des Vorteils im BMI bzw. BMI z-Score bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren und Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren sowie der Vorteile von LUM/IVA bei den älteren Patientinnen und Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie ≥ 12 Jahren in den oben genannten Endpunkten und vor dem Hintergrund, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, die Ausprägung der Symptome erst mit zunehmendem Alter stärker wird, und angesichts der übereinstimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapien in den drei Populationen, wird der festgestellte Zusatznutzen in den Populationen ≥ 6 bis < 12 Jahre (Beschluss vom 02.08.2018) und ≥ 12 Jahre (Beschluss vom 02.06.2016) in der Gesamtabwägung berücksichtigt. Aufgrund der damit verbundenen

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, ist das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar.
<u>Patientenzahlen</u> In der Dossierbewertung des IQWiG wird festgehalten, dass die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt wurde. Diese Aussage steht nicht mit den verfügbaren Angaben aus dem deutschen und dem europäischen Mukoviszidose-Patientenregister in Übereinstimmung. In der Herleitung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation ist der Zulassungsinhaber für die vorliegende Indikationserweiterung von den zum Dossier-Einreichungsdatum aktuell publizierten Angaben des deutschen Mukoviszidose-Registers ausgegangen. Darin sind 6.463 Patienten berichtet, die im Berichtsjahr 2019 wenigstens einmalig dokumentiert wurden und für die auch eine Einwilligungserklärung vorliegt. Das IQWiG zieht jedoch bezugnehmend auf die Homepage des Mukoviszidose e.V. eine Zahl von 8.000 Patienten heran, welche dort lediglich in einem einführenden Fließtext mit der Konkretisierung „... <u>bis zu</u> 8.000 Patienten“ auftaucht. Die Zahl wird weder weiter spezifiziert noch wird begründet, wie der e.V. auf diese Zahl kam. Festzuhalten ist, dass diese Angabe zuletzt in den Registerberichten des Mukoviszidose e.V. für das Berichtsjahr 2012 erschien, seither jedoch nicht mehr.	Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (19. November 2021) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet: Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8.000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen¹. Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6.340 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat (8.042 Patienten, die jemals gemeldet

¹ [Mukoviszidose e.V. - Bundesverband Cystische Fibrose \(CF\)](#) Webseite Mukoviszidose e.V.

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zwischenzeitlich ist beim deutschen Mukoviszidose-Register eine generelle Überarbeitung der Registersoftware und des Datenschutzkonzeptes vorgenommen worden und die Datenbestände wurden überprüft und aktualisiert. Im Register wurden die Zahlen der erfassten Patienten mit Dokumentation über die Jahre 2012 bis 2019 mit einem zu erwartenden leichten Anstieg konsistent berichtet (2012: 5.111; 2013: 5.101; 2014: 5.187; 2015: 5.331; 2016: 5.720; 2017: 6.106, 2018: 6.340 und 2019: 6.463).	wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt). 1. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit bestätigter homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen liegt bei 45,81 %² (3665 Patientinnen und Patienten). 2. Der Anteil der Patientinnen und Patienten zwischen 2 und 5 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 9 %⁶ (330 Patientinnen und Patienten). 3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patientinnen und Patienten von 88,08 % ergeben sich 291 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

² Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019. 2020.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bio

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

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	11. Januar 2022
Stellungnahme zu	Lumacaftor/Ivacaftor (Neubewertung nach Fristablauf: zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen, ≥ 2 bis ≤ 5 Jahre) 2021-10-01-D-733
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V von Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) (Neubewertung nach Fristablauf: Zystische Fibrose, homozygot F508del-Mutation im CFTR-Gen, ≥ 2 bis ≤ 5 Jahre) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Da sich AbbVie ebenfalls mit der Indikation Zystische Fibrose (CF) beschäftigt, möchten wir zu oben genannten Verfahren Stellung nehmen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung (NB) des Wirkstoffs LUM/IVA gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU), das dem IQWiG am 29.09.2021 übermittelt wurde. Der pU hat für LUM/IVA bereits in einem früheren NB-Verfahren ein Dossier vorgelegt [1] zu dem der G-BA mit Beschluss vom 15.08.2019 eine Befristung bis zum 01.10.2021 aussprach aufgrund der damals noch laufenden randomisierten kontrollierten Studie (RCT) VX16-809-121 (Studie-121) [2]. Für die erneute NB nach Fristablauf wurden jetzt die finalen Ergebnisse der Studie-121 vorgelegt. Die neue IQWiG NB wurde vom G-BA am 03.01.2022 auf der Internetseite des G-BA (http://www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Das IQWiG kam in seiner NB zu dem Schluss, dass es für Patienten im o.g. Anwendungsgebiet keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (ZN) von LUM/IVA + Best Supportive Care (BSC) gegenüber der zweckmäßigen	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleichstherapie (zVT) BSC gibt, da die Studie-121 weder Effekte zum Vorteil noch zum Nachteil von LUM/IVA + BSC zeigte. Ein ZN wird damit als nicht belegt eingestuft. Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie folgende Sachverhalte erörtert: 1. Berücksichtigung der Schweißchloridkonzentration (SwCL) als patientenrelevanten Parameter bei der CF 2. Bewertung des Body Mass Index (BMI) als patientenrelevanten Parameter bei der CF 3. Ergänzendes Parameter als patientenrelevant einzustufen: Forciertes Einsekundenvolumen (FEV 1%) 4. Anerkennung von Evidenztransfer (ET)	
1. Berücksichtigung der Schweißchloridkonzentration (SwCL) als patientenrelevanten Parameter bei der CF Der Schweißchlorid-Test ist der Goldstandard in der CF-Diagnosestellung. Er hat einen besonderen Stellenwert, da dieser untersucher- und weitestgehend altersunabhängig reagiert und in jedem Alter durchgeführt werden kann [3]. Die Schweißchloridkonzentration (SwCL) wird zur konfirmatorischen Diagnose der CF verwendet und hängt fast ausschließlich von der Funktion des CFTR Kanalproteins ab. Die EMA hat sowohl im Rahmen mehrerer pädiatrischer Zulassungserweiterungen für Ivacaftor als auch für Kaftrio® bei CF Patienten die Relevanz des Biomarkers SwCL	<i>Schweißchloridkonzentration (mmol/l)</i> Die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch die Erkrankung pathophysiologisch bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bestätigt, indem dieser auch für die Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen wurde. In der Begründung wird in einer deutlichen, signifikanten Absenkung der SwCL ein Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von Ivacaftor bzw der CFTR-Modulatoren in dieser Patientenpopulation gesehen [4, 5]. Bei entsprechender Verbesserung ist von einer stark verbesserten Funktion des CFTR-Proteins auszugehen, die sich langfristig in einer reduzierten Mortalität widerspiegeln wird [6]. Mortalität ist einer der vom IQWiG anerkannten patientenrelevanten Endpunkten. Daher ist AbbVie der Auffassung, dass es sich bei der Schweißchloridkonzentration um einen patientenrelevanten Parameter handelt.	Der Endpunkt Schweißchloridkonzentration wurde in der Studie 121 als absolute Veränderung zu Woche 48 erhoben. Es zeigt sich für die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC.
2. Bewertung des Body Mass Index (BMI) als patientenrelevanten Parameter bei der CF Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße und somit ist ein geringer BMI ein Maß für eine Malnutrition. Der BMI Score ist für die CF von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der CF gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt [6]. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert sind (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt. Darüber hinaus verwies der pU in seinem Kaftrio® Dossier [7] auf eine Stellungnahme des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und die Publikation von Sharma et al. (2001),	<i>Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score</i> Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt. In der Studie 121 zeigt sich für den BMI z-Score ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von LUM/IVA + BSC

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in denen der BMI als Endpunkt charakterisiert wird, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [7, 8]. Der BMI wurde im Kaftrio® Dossier als patientenrelevanter Endpunkt in Hinblick auf die Morbidität erfasst, dessen Effekte sich auch in einer Verbesserung hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten widerspiegelte [7]. AbbVie ist ebenfalls der Auffassung, dass es sich bei dem BMI um einen patientenrelevanten Parameter handelt, der eine entsprechende Berücksichtigung bei der Beurteilung eines Zusatznutzens finden sollte.	gegenüber Placebo + BSC, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.
3. Ergänzendes Parameter als patientenrelevant einzustufen: Forciertes Einsekundenvolumen (FEV 1%) Der Anteil des FEV1% vom vorhergesagten Normwert beschreibt die Lungenfunktion und wird als klinisch relevanter Endpunkt gemäß der aktuellen Richtlinien der European Medicines Agency (EMA) für Arzneimittel bei der CF verwendet. In diesen wird empfohlen, in Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen bei CF das FEV1% als primären Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion zu wählen [5]. Die allgemeine Akzeptanz des FEV1% als Prädiktor für die Mortalität spiegelt sich auch in den EMA Richtlinien wider: FEV1% soll als primärer Endpunkt für die Erhebung der Lungenfunktion gewählt werden, weil dieses den stärksten klinischen Prädiktor der Mortalität darstellt [5]. Eine verringerte Lungenfunktion beschreibt als patientenrelevanter Morbiditätsfaktor das Ausmaß der mit CF assoziierten Erkrankung der Atemwege. Zudem stellt dieser Parameter einen etablierten und	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
validierten Surrogatparameter für die mit CF assoziierte Mortalität dar [9]. Darüber hinaus wurden in einer Untersuchung von Liou et al. (2001) in einem 5-Jahres Überlebensmodell die wichtigsten klinisch relevanten Faktoren der CF identifiziert [10]. Dabei analysierten die Autoren Patientendaten aus dem „Cystic Fibrosis Foundation“ Patientenregister (CFFPR), das longitudinale Daten in den USA von bis zu 90% der CF Patienten seit 1986 erfasste. Liou et al. entwickelten multivariate logistische Regressionsmodelle und untersuchten 5,820 Patienten, die randomisiert aus einem Patientenpool von 11,630 CFFPR Patienten von 1993 selektiert wurden. Basierend auf den Regressionsmodellen wurde das FEV1% als einer der wichtigsten Prädiktoren für die Mortalität identifiziert. AbbVie ist auf Basis der genannten Gründe der Auffassung, dass es sich bei FEV1% um einen patientenrelevanten Parameter handelt, der in künftigen Nutzenbewertungen als solcher berücksichtigt werden sollte.	
4. Anerkennung von Evidenztransfer (ET) Der bei der Erstbewertung herangezogene Evidenztransfer von Studiendaten der CF Patienten ab 6 Jahren bzw. 12 Jahren mit gleicher Mutation (F508del-homozygot im CFTR-Gen) auf die jüngere Patientenpopulation der 2- bis 5-Jährigen, mit dem ein <u>nicht quantifizierbarer ZN</u> seitens des G-BAs bestätigt wurde, sollte bei der hier erneut vorliegenden NB ebenfalls akzeptiert werden.	Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. ist die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose – wie die hier zu betrachtenden Kinder – noch relativ wenige Symptome aufweisen. Dadurch lässt sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt messen. So zeigt sich die Symptomlast und Verbesserung der Symptome im LUM/IVA-Arm

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Begründung:</u> Die EMA stellte 2018 fest [11], dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung, eine vergleichbare Pathophysiologie, vergleichbare pharmakokinetische Parameter sowie vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von LUM/IVA für Patienten ab 12 Jahren, ab 6 und ab 2 Jahren vorliegt. Diese Feststellungen legten für den G-BA die Mindestvoraussetzung zur Akzeptanz des ETs dar. Darüber hinaus war die vom G-BA festgelegte zVT sowohl für Kinder ab 2 Jahren, ab 6 Jahren sowie ab 12 Jahren identisch (BSC), womit ein maßgebliches Kriterium für einen ET in der NB gegeben ist. Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe wurden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt. Darüber hinaus wiesen die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von LUM/IVA bei Kindern ab 2 Jahren gegenüber den Ergebnissen der Studien für die Population der 6-11 Jährigen und ≥ 12 Jährigen weitestgehend dieselbe Effektrichtung auf. AbbVie ist basierend auf den genannten Argumenten der Auffassung, dass die Voraussetzungen zur Akzeptanz eines Evidenztransfer der LUM/IVA Studien für Kinder im Alter von 6-11 Jahren sowie ab 12 Jahren auf die Population der 2-5-jährigen Kinder mit CF, die F508del-homozygot im CFTR-Gen sind, gegeben sind.	stärker bei den Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren im Vergleich zu den Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren. Für Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren zeigte sich für den aufgrund seiner klinischen Bedeutung zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose herangezogenen Endpunkt LCI_{2,5} ein Vorteil von LUM/IVA gegenüber BSC. Bei älteren Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden Vorteile für LUM/IVA gegenüber BSC festgestellt. Darunter zählen die patientenrelevanten Endpunkte BMI bzw. BMI z-Score und pulmonale Exazerbationen. In Anbetracht des Vorteils im BMI bzw. BMI z-Score bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren und Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren sowie der Vorteile von LUM/IVA bei den älteren Patientinnen und Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie ≥ 12 Jahren in den oben genannten Endpunkten und vor dem Hintergrund, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, die Ausprägung der Symptome erst mit zunehmendem Alter stärker wird, und angesichts der übereinstimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapien in den drei Populationen, wird der festgestellte Zusatznutzen in den Populationen ≥ 6 bis < 12 Jahre (Beschluss vom 02.08.2018) und ≥ 12 Jahre (Beschluss vom 02.06.2016) in der Gesamtabwägung berücksichtigt. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, ist das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Zusammenfassend:</u> AbbVie ist auf Basis der oben genannten Gründe der Auffassung, dass 1. die Voraussetzungen zur Akzeptanz eines Evidenztransfer gegeben sind und dieser somit Berücksichtigung finden sollte 2. die Parameter Schweißchloridkonzentration (SwCl), Body Mass Index (BMI) und forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁%) als „patientenrelevante“ Parameter anerkannt werden sollten.	Zusammengenommen ergibt sich für LUM/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind auf Grundlage der Ergebnisse der Studie 121, und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie der Ergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

Literaturverzeichnis

1. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 1, Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) [online]. 2019. [Zugriff: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2940/2019-02-08_Modul1_Lumacaftor-Ivacaftor.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre) [online]. 2019. [Zugriff: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3926/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_BAnz.pdf.
3. van Horck M, van de Kant K, Winkens B, Wesseling G, Gulmans V, Hendriks H, et al. Risk factors for lung disease progression in children with cystic fibrosis. Eur Respir J. 2018;51(6).
4. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Assessment report, Kaftrio (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor), EMEA/H/C/005269/0000 [online]. 2020. [Zugriff: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kaftrio-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis, EMEA/CHMP/EWP/9147/2008 [online]. 2009. [Zugriff: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation 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, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del) [online]. 2020. [Zugriff: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6607/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-476_ZD.pdf. Stellungnahme PD Dr. Anna-Maria Dittrich, Oberärztin, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologin, Päd. Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover, für den Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V. Stellungnahme: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Kopp, Präsident der Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie (GPP)
7. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4B, Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) [online]. 2020. [Zugriff: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3963/2020-08-26_Modul4B_IVA-TEZ-ELX.pdf.
8. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. Thorax. 2001;56(10):746-50.
9. de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. Thorax. 2011;66(8):680-5.

10. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. Am J Epidemiol. 2001;153(4):345-52.
11. Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA). Assessment report, Orkambi (lumacaftor / ivacaftor), EMEA/H/C/003954/X/0034/G [online]. 2018. [Zugriff: 10.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/orkambi-h-c-3954-x-0034-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

5.5 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.01.2022
Stellungnahme zu	Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi)
Stellungnahme von	vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Januar 2021 eine Nutzenbewertung zu Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) von Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited veröffentlicht. Lumacaftor/Ivacaftor ist u. a. zugelassen zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Die Bewertung bezieht sich auf die Altersgruppe der Patienten zwischen 2 bis < 6 Jahren. Bei der letzten Bewertung sah der G-BA hier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen anhand eines Evidenztransfers der Ergebnisse für die Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren sowie der Patienten ab 12 Jahren. Den Beschluss befristete der G-BA aufgrund der noch ausstehenden finalen Ergebnisse der maßgeblichen randomisierten Studie. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA erneut Best-Supportive-Care fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da in der randomisierten Studie weder positive noch negative Effekte abgeleitet werden. Der zuvor vom G-BA als relevant eingestufte Endpunkt Lung Clearance Index sowie der Evidenztransfer werden vom IQWiG nicht berücksichtigt. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Zusammengenommen ergibt sich für LUM/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind auf Grundlage der Ergebnisse der Studie 121, und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie der Ergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.
Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen. Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

5.6 Stellungnahme Dr. Poplawska

Datum	24 Januar 2022
Stellungnahme zu	Lumacaftor/Ivacaftor, Patienten ab 2 bis 5 Jahren, homozygot für F508del– D-733
Stellungnahme von	Dr.med. Krystyna Poplawska

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr.med. Krystyna Poplawska

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Verlauf und das Monitoring der pulmonalen Erkrankung bei Mukoviszidose in den ersten Lebensjahren:</u> Seit der Einführung des Neugeborenencreenings auf Mukoviszidose und daraus resultierten longitudinalen Studien, in welchen die betroffenen Kinder seit Geburt untersucht wurden, mehrten sich die Erkenntnisse über einen früheren Beginn der Lungenerkrankung auch bei symptomfreien Patienten. In den ersten Lebensjahren bleibt das Fortschreiten der pulmonalen Erkrankung weitgehend klinisch unbemerkt und lässt sich mit typischen Methoden wie Spirometrie oder Röntgenbild nicht abbilden. Wie die Forschergruppe in der AREST CF Projekt zeigen, können die CF-spezifische Lungenerkrankungen (Entzündungsmarker in der Lungenlavage und strukturelle Auffälligkeiten) bereits in den ersten 3 Lebensmonaten detektiert werden. Wichtiger noch, die Kinder mit besonders ausgeprägten Veränderungen in den ersten 2 Jahren zeigten eine frühere Einschränkung in der Lungenfunktion im Schulalter^{1,2}. Diese Erkenntnisse unterstreichen die Wichtigkeit der neuen und bereits gut etablierten Messmethoden, wie MBW Methode mit der Bestimmung des Lung Clearance Index (LCI) und die Lungen- MRT mit dem Global Chest Score als klinische Biomarker und Endpunkte für Medikamentenstudie^{3,4}. Dass diese erfolgreich zu diesem Zweck verwendet werden, zeigten bereits zwei Interventionsstudien (PRESIS und SHIP) zur Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung im Säugling- und Kleinkindalter^{5,6}. Aus einer klinischen Sicht, bleibt der präventive Aspekt der Therapie bei Mukoviszidose in der Pädiatrie der wichtigste Baustein unseres Handelns. Aus diesem Grund sind die messtechnische und bildgebende	Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. ist die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose – wie die hier zu betrachtenden Kinder – noch relativ wenige Symptome aufweisen. Dadurch lässt sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt messen. So zeigt sich die Symptomlast und Verbesserung der Symptome im LUM/IVA-Arm stärker bei den Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren im Vergleich zu den Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren. Für Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren zeigte sich für den aufgrund seiner klinischen Bedeutung zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose herangezogenen Endpunkt LCI_{2,5} ein Vorteil von LUM/IVA gegenüber BSC. Bei älteren Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden Vorteile für LUM/IVA gegenüber BSC festgestellt. Darunter zählen die patientenrelevanten Endpunkte BMI bzw. BMI z-Score und pulmonale Exazerbationen. In Anbetracht des Vorteils im BMI bzw. BMI z-Score bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren und Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren sowie der Vorteile von LUM/IVA bei den älteren Patientinnen und Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie ≥ 12 Jahren in den oben genannten Endpunkten und vor dem Hintergrund, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, die Ausprägung der Symptome erst mit zunehmendem Alter

Stellungnehmer: Dr.med. Krystyna Poplawska

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verfahren zur Erkennung der früheren Veränderungen der Lungenfunktion von besonderer Bedeutung für die Zukunft der jungen Patientinnen und Patienten.	stärker wird, und angesichts der übereinstimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapien in den drei Populationen, wird der festgestellte Zusatznutzen in den Populationen ≥ 6 bis < 12 Jahre (Beschluss vom 02.08.2018) und ≥ 12 Jahre (Beschluss vom 02.06.2016) in der Gesamtabwägung berücksichtigt. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, ist das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar.
<u>Erfahrungen mit dem Medikament Lumacaftor/Ivacaftor aus dem klinischen Alltag:</u> In der CF-Ambulanz im Mainz haben wir in den letzten Jahren 12 Kinder unter 12 Jahren mit dem Medikament Lumacaftor/Ivacaftor behandelt, 4 davon unter 5 Jahren. Unsere Patientinnen und Patienten zeigten gebesserte Gewichtsentwicklung, weniger Bauchschmerzen und Verdauungsprobleme. Es konnte eine Reduktion in den Biomarker für systemische und gastrointestinale Inflammation beobachtet werden. Bei einem, besonders schwer betroffenen Patienten, konnte nächtliche Sauerstoffgabe beendet werden. In keinem Fall musste die Therapie, wegen der Nebenwirkung, pausiert oder beendet werden. Alle Familien berichten von deutlicher Stabilisierung des Verlaufes, Abnahme der Häufigkeit der Infekte und damit verbundenen pulmonalen Exazerbationen. Alle diese Effekte wurden trotz zuvor stattgefundenen sorgfältigen Therapien (Best Supportive Care) beobachtet.	Für die Nutzenbewertung von LUM/IVA wurde die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie 121 herangezogen. In der Studie 121 traten keine Todesfälle auf. Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen sowie LCI_{2,5} ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Endpunkt BMI z-Score ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 121 nicht erhoben. In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die vom pharmazeutischen Unternehmen ergänzend vorgelegten Studien VX14-809-108, VX16-809-116 und die einarmige Extensionsstudie 121

Stellungnehmer: Dr.med. Krystyna Poplawska

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	werden aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt. Zusammengenommen ergibt sich für LUM/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind auf Grundlage der Ergebnisse der Studie 121, und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie der Ergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Poplawska

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 19 MRT-Score	Anmerkung: Die MRT-Scores wurden als nicht patientenrelevant eingestuft, weil die Veränderungen für die Patientinnen und Patienten nicht spürbar sind. Vorgeschlagene Änderung: Die Patientenrelevanz ergibt sich aus der Tatsache, dass schlechtere MRT-Scores mit dem Fortschreiten der Lungenerkrankung und schlechterem Outcome für die Betroffenen assoziiert sind.	<i>MRT-Score</i> MRT-Scores werden in der klinischen Praxis in der vorliegenden Indikation bei 2-5-jährigen Kindern standardmäßig zur Verlaufskontrolle eingesetzt. Da eine Veränderung im MRT-Score nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet. Für den MRT Global Chest Score, MRT Morphological Chest Score und MRT Perfusion Chest Score wurde in der Studie 121 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.
Seite 19 LCI	Anmerkung: Der Lung Clearance Index (LCI) wurde nicht als valider Endpunkt betrachtet und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Vorgeschlagene Änderung: Der LCI ist ein Lungenfunktionsparameter, welcher am besten im Vorschulalter	<i>Lung Clearance Index (LCI_{2,5})</i> Der Lung Clearance Index ist ein Maß für die Beurteilung der Ventilationsinhomogenität der Lunge und wird anhand des Gasauswaschtests gemessen. In der Studie wurde die absolute Veränderung des LCI_{2,5} nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Studienbeginn gemessen.

Stellungnehmer: Dr. Poplawska

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lungenfunktionsveränderungen abbildet. Ein pathologisch erhöhter LCI Wert kann sowohl eine akute Verschlechterung zeigen (z.B. unter einem respiratorischen Infekt) als auch eine Progression der Erkrankung voraussagen. Diesbezüglich sind hier vor allem zwei Studien zu erwähnen: Hardaker et al konnte in der 2019 in <i>Journal of Cystic Fibrosis</i> publizierter Studie beweisen, dass pathologische LCI Werte im Vorschulalter mit schlechtem klinischen Outcome und niedrigerer Lungenfunktion in späterer Kindheit assoziiert sind, die ähnlichen Ergebnisse für die Kinder im Alter von 4 Jahren konnten bereits in der 2011 publizierten Arbeit von Aurora et al zeigen^{7,8}. Eine sehr aktuelle Studie zu diesem Thema wurde 2020 publiziert. Die Arbeitsgruppe aus London konnte zeigen, dass niedrige LCI Werte im Vorschulalter mit niedrigeren Werten in der Adoleszenz assoziiert sind⁹.	Der LCI_{2,5} wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCI_{2,5} ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI_{2,5} zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCI_{2,5} als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Da jedoch Langzeitdaten für den LCI_{2,5} fehlen, ist die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, eingeschränkt. Für den LCI_{2,5} wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

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
2. 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 May 1;195(9):1216-1225. doi: 10.1164/rccm.201610-2158OC. PMID: 27943680; PMCID: PMC5439018.
3. Gaël Dournes, Laura L. Walkup, Ilyes Benlala, Matthew M. Willmering, Julie Macey, Stephanie Bui, François Laurent, Jason C. Woods, The Clinical Use of Lung MRI in Cystic Fibrosis: What, Now, How?, *Chest*, Volume 159, Issue 6, 2021, ISSN 0012-3692, doi: 10.1016/j.chest.2020.12.008.
4. Stahl M, Wielpütz MO, Graeber SY, Joachim C, Sommerburg O, Kauczor HU, Puderbach M, Eichinger M, Mall MA. Comparison of **Lung** Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging for Assessment of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Feb 1;195(3):349-359. doi: 10.1164/rccm.201604-0893OC. PMID: 27575911
5. Stahl M, Wielpütz MO, Ricklefs I, Dopfer C, Barth S, Schlegtendal A, Graeber SY, Sommerburg O, Diekmann G, Hüsing J, Koerner-Rettberg C, Nährlich L, Dittrich AM, Kopp MV, Mall MA. Preventive Inhalation of Hypertonic Saline in Infants with Cystic Fibrosis (PRESIS). A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 May 15;199(10):1238-1248. doi: 10.1164/rccm.201807-1203OC. PMID: 30409023.
6. Ratjen F, Davis SD, Stanojevic S, Kronmal RA, Hinckley Stukovsky KD, Jorgensen N, Rosenfeld M; SHIP Study Group. Inhaled hypertonic saline in preschool children with cystic fibrosis (SHIP): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Sep;7(9):802-809. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30187-0. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31178421.
7. 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 Sep;18(5):721-727. doi: 10.1016/j.jcf.2019.02.007. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30827846.
8. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozłowska W, Lum S, Bush A, Price J, Carr SB, Shankar A, Stocks J; London Cystic Fibrosis Collaboration. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 15;183(6):752-8. doi: 10.1164/rccm.200911-1646OC. Epub 2010 Oct 8. PMID: 20935113.
9. Davies G, Stanojevic S, Raywood E, Duncan JA, Stocks J, Lum S, Bush A, Viviani L, Wade A, Calder A, Owens CM, Goubau C, Carr SB, Bossley CJ, Pao C, Aurora P; London Cystic Fibrosis Collaboration. An observational study of the lung clearance index throughout

childhood in cystic fibrosis: early years matter. Eur Respir J. 2020 Oct 1;56(4):2000006.
doi: 10.1183/13993003.00006-2020. PMID: 32444409; PMCID: PMC7527650.

5.7 Stellungnahme der AGAM, FGM, GPP

Datum	14.02.2022
Stellungnahme zu	Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®)
Stellungnahme von	PD Dr. Anna-Maria Dittrich Oberärztin, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologin Päd. Pneumologie, Allergologie und Neonatologie Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover dittrich.anna-maria@mh-hannover.de und Dr. Folke Brinkmann Abteilungsleitung (komm.) Pädiatrische Pneumologie, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologin Kinder- und Jugendmedizin Katholisches Klinikum Bochum Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum Gudrunstraße 56 D-44791 Bochum folke.brinkmann@klinikum-bochum.de für den Vorstand der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V. sowie PD Dr. Mirjam Stahl Leiterin der Sektion Cystische Fibrose (Christiane Herzog Centrum), Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologin Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin Charité – Universitätsmedizin Berlin Augustenburger Platz 1 13353 Berlin mirjam.stahl@charite.de für den Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V. sowie Dr. Jutta Hammermann Oberärztin, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologin, Allergologin, pädiatrische Palliativmedizinerin Leiterin des UniversitätsMukoviszidoseCentrum „Christiane Herzog“ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Fetscherstr. 74, 01307 Dresden jutta.hammermann@ukdd.de für die Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP), AG Cystische Fibrose

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich und Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM), PD Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM) und Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vorstellen möchten wir, dass diese Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG für Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA, Orkambi®) für 2-5jährige PatientInnen mit Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) mit homozygotem Nachweis der F508del-CFTR-Mutation (F/F) durch die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte (AGAM) und die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V. sowie die AG CF der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP) gemeinschaftlich konsentiert wurde und stellvertretend für die vorgenannten Fachgremien eingereicht wird. Daher ist im weiteren Dokument von „wir“ die Rede, wenn diese Fachgremien gemeint sind.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Im Rahmen unserer Stellungnahme werden wir Zitate aus der Dossierbewertung des IQWiG und dem G-BA-Beschluss vom 15.08.2019 zu dieser Therapie in der zu diskutierenden Indikations- und Altersgruppe sowie Stellungnahmen der EMA zur besseren Übersicht kursiv hervorheben und in Anführungszeichen stellen.	
Weiterhin möchten wir voranstellen, dass wir durchaus eine kritische Nutzenbewertung des obigen Medikaments in der beurteilten Altersgruppe fordern, die Wirkung, Nutzen und Therapiekosten berücksichtigen sollte, inklusive der Durchführung doppelt-verblindeter, Placebo-kontrollierter klinischer Studien in dieser Altersgruppe. VX16-809-121 wurde als solche doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Studie durchgeführt. Darüber hinaus sollten aber auch Ergebnisse einarmiger Sicherheitsstudien in dieser Altersgruppe nicht unberücksichtigt bleiben. Das IQWiG hat für seine Nutzenbewertung lediglich die Daten der RCT VX16-809-121 herangezogen. Die in der klinischen Versorgung und klinischen Forschung mit der Mukoviszidose befassten Ärzte widersprechen dem Gutachten des IQWiG, das dem	

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich und Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM), PD Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM) und Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
CFTR-Modulator LUM/IVA in der Altersgruppe der 2-5jährigen CF-PatientInnen generell einen Zusatznutzen aufgrund fehlender Signifikanz in den Endpunkten Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (in dieser Studie nicht erhoben) und schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen abspricht. Aufgrund unserer klinischen und wissenschaftlichen Erfahrung mit LUM/IVA seit vielen Jahren und seit Februar 2019 auch in der Altersgruppe 2-5 Jahre, möchten wir unseren Widerspruch zur Auffassung des IQWiG näher erläutern und im Folgenden einige Punkte der IQWiG-Bewertung aufgreifen (s. Absatz spezifische Aspekte).	
Zudem möchten wir bereits eingangs auf verschiedene Aspekte des G-BA-Beschlusses vom 15.08.2019 zur Therapie mit LUM/IVA bei 2-5jährigen F/F-PatientInnen mit CF eingehen: Basierend auf den zum damaligen Zeitpunkt zur Verfügung stehenden Daten (u.a. aus der einarmigen, offenen Studie VX15-809-115) hat der G-BA 2019 einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Tragende Gründe für diesen Beschluss waren: 1. Extrapolierte Ergebnisse der LUM/IVA-Behandlung bei Kindern im Alter von 6-11 Jahren (Studie VX14-809-109) sowie bei PatientInnen ≥ 12 Jahre (Studien VX12-809-103 und VX12-809-104) auf die Zielpopulation der 2-5-jährigen Kinder. Für beide Altersgruppen wird ein (im Falle der 6-11jährigen: nicht quantifizierbarer; im Falle der ≥ 12jährigen: beträchtlicher) Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie attestiert.	Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf von LUM/IVA zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III Studie 121 herangezogen. Aus dieser Studie ergeben sich Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität sowie Nebenwirkungen. In der Studie 121 traten keine Todesfälle auf. Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen sowie $\text{LCI}_{2,5}$ und für den ergänzend dargestellten Endpunkt MRT-Score ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Endpunkt BMI z-Score ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann. Im ergänzend dargestellten Endpunkt Schweißchloridkonzentration wurde ein

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich und Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM), PD Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM) und Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. In der Studie VX15-809-115, Teil B, an 2-5jährigen Kindern mit CF, F/F, zeigte sich eine zu den 6-11jährigen vergleichbare Verbesserung im Lung Clearance Index (LCI), einem Lungenfunktionsparameter, der die Gleichmäßigkeit der Lungenbelüftung beurteilt. Auch das Nebenwirkungsprofil war in dieser Studie akzeptabel und vergleichbar zu den 6-11jährigen Kindern. Vom G-BA wurde bereits festgehalten, dass aufgrund der in diesem Alter typischerweise mild ausgeprägten Symptomatik bei insgesamt chronisch-progredientem Verlauf <i>„keine bedeutsamen Veränderungen in patientenrelevanten Endpunkten (z.B. pulmonale Exazerbationen) zwischen Baseline und Woche 24 erwartet werden können.“</i> Zudem konnte in der Studie VX15-809-115, Teil B, an 2-5jährigen Kindern mit CF, F/F, gezeigt werden, dass sich der BMI-z-score als Maß für eine für Alter und Geschlecht korrigierte körperliche Entwicklung signifikant verbesserte. 3. Aufgrund der Feststellung der EMA, <i>„dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung, eine vergleichbare Pathophysiologie sowie auf Basis der Studiendaten für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren sowie ab 12 Jahren und der Studie für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, vergleichbare pharmakokinetische Parameter sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von LUM/IVA vorliegt“</i>, waren für den G-BA die Mindestvoraussetzungen für einen Evidenztransfer erfüllt.	statistisch signifikanter Vorteil von LUM/IVA + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 121 nicht erhoben. In der Kategorie Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. ist die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose – wie die hier zu betrachtenden Kinder – noch relativ wenige Symptome aufweisen. Dadurch lässt sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt messen. So zeigt sich die Symptomlast und Verbesserung der Symptome im LUM/IVA-Arm stärker bei den Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren im Vergleich zu den Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren. Für Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren zeigte sich für den aufgrund seiner klinischen Bedeutung zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose herangezogenen Endpunkt LCI_{2,5} ein Vorteil von LUM/IVA gegenüber BSC. Bei älteren Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden Vorteile für LUM/IVA gegenüber BSC festgestellt. Darunter zählen die patientenrelevanten Endpunkte BMI bzw. BMI z-Score und pulmonale Exazerbationen.

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich und Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM), PD Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM) und Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Damals wurden vom G-BA folgende Punkte kritisch angemerkt: 1. <i>„Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellten Daten für die Nutzenbewertung ist keine Aussage bezüglich des Verlaufs der Erkrankung von 2-5-jährigen Kindern unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care möglich.“</i> Solche Daten sind nun verfügbar, zum einen aus der randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie VX16-809-121 (auf Ergebnisse dieser Studie werden wir unter dem Punkt „spezifische Aspekte“ eingehen), zum anderen aus longitudinalen Beobachtungsstudien, die den Verlauf der frühen CF-Lungenerkrankung bei Kindern im Vorschulalter unter best-supportive-care (symptomatischer Therapie) mit Gasauswaschverfahren (multiple-breath washout, MBW) zur Erhebung des LCI_{2,5} und Magnetresonanztomografie (MRT) der Lunge untersucht haben. Hierbei zeigt sich in der Untersuchung von Stanojevic et al. an 2-5-jährigen Kindern mit CF, dass diese bei regelmäßigen Untersuchungen mittels MBW über ein Jahr stets höhere (=schlechtere) LCI_{2,5}-Werte hatten als gesunde Gleichaltrige (1). Im Mittel lagen die LCI_{2,5}-Werte bei den Kindern mit CF, welche mit best-supportive-care behandelt wurden, zu jedem Untersuchungszeitpunkt im pathologischen Bereich und zeigten zudem eine Verschlechterung über die Zeit (1). Die LCI_{2,5}-Werte der gesunden Vorschulkinder waren zu jedem Zeitpunkt im Normalbereich und zeigten keine Änderung über das Jahr der Beobachtung (1). Dies unterstreicht, dass die CF-Lungenerkrankung auch schon im Vorschulalter nachweisbar und	In Anbetracht des Vorteils im BMI bzw. BMI z-Score bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren und Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren sowie der Vorteile von LUM/IVA bei den älteren Patientinnen und Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie ≥ 12 Jahren in den oben genannten Endpunkten und vor dem Hintergrund, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, die Ausprägung der Symptome erst mit zunehmendem Alter stärker wird, und angesichts der übereinstimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapien in den drei Populationen, wird der festgestellte Zusatznutzen in den Populationen ≥ 6 bis < 12 Jahre (Beschluss vom 02.08.2018) und ≥ 12 Jahre (Beschluss vom 02.06.2016) in der Gesamtabwägung berücksichtigt. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, ist das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar. <u>Fazit</u> Zusammengenommen ergibt sich für LUM/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind auf Grundlage der Ergebnisse der Studie 121, und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie der Ergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich und Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM), PD Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM) und Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
progredient ist und der LCI2,5 hierfür ein geeigneter Endpunkt ist, um lungenkranke von lungengesunden Vorschulkindern zu unterscheiden. Darüber hinaus haben Stahl et al. kürzlich gezeigt, dass die CF-Lungenerkrankung in der hier betrachteten Altersgruppe mittels MRT nachweisbar und über die ersten Lebensjahre unter best-supportive-care progredient ist (2). Hierbei sind die morphologischen und funktionellen Veränderungen, die mittels MRT erkennbar werden, bei Kindern nach klinischer Diagnosestellung der CF stärker ausgeprägt als bei solchen, welche über das CF-Neugeborenenenscreening (CF-NGS) identifiziert wurden (2). Betrachtet man jedoch die Rate der jährlichen Verschlechterung über die ersten Lebensjahre, so ist diese bei den Kindern, die über das CF-NGS identifiziert wurden, vergleichbar zu denen mit klinischer Diagnosestellung, was dafür spricht, dass effektivere Therapieoptionen als die symptomatischen Behandlungen notwendig sind, um das Voranschreiten der CF-Lungenerkrankung zu reduzieren oder gänzlich zu verhindern (2). Diese Untersuchung bestätigt, dass es schon früh im Leben der CF-PatientInnen pulmonale Veränderungen gibt, die bei gesunden Gleichaltrigen nicht auftreten, und dass diese mittels MRT festgestellt werden können. Sowohl das MBW als auch das MRT sind im Vorschulalter multizentrisch durchführbar und können daher als Endpunkte in klinischen Studien genutzt werden (3, 4). 2. „Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie kann nicht die Schlussfolgerung gezogen	zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie 121 bei Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren, unter Berücksichtigung der Bewertung von LUM/IVA bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren. Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz sowie der Unsicherheiten von patientenrelevanten Effekten in dieser Altersgruppe wird insgesamt ein Anhaltspunkt abgeleitet.

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich und Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM), PD Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM) und Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>werden, dass der LCI2,5 ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist.“</i> In der Zwischenzeit wurde eine Analyse zum Stellenwert des LCI als prognostischer Parameter bei CF publiziert. Hierbei zeigte sich in der Arbeit von Kurz et al., dass eine zunehmende Ventilationsinhomogenität (ein höherer LCI2,5) mit einem höheren Risiko für Todesfälle und die Notwendigkeit einer Lungentransplantation assoziiert ist (5). Diese Daten unterstützen, dass der LCI2,5 ein Surrogatparameter für den patientenrelevanten Endpunkt „Überleben“ ist. 3. <i>„Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCI2,5 zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCI2,5 als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Es fehlen Langzeitdaten für den LCI2,5 und die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, ist eingeschränkt.“</i> Wie bereits oben aufgeführt, wurden seit dem letzten G-BA-Beschluss 2019 mehrere Untersuchungen veröffentlicht, die den Stellenwert des LCI2,5 für die Beurteilung des Langzeitverlaufs unterstreichen. Neben den bereits genannten Aspekten und Arbeiten unterstreichen zwei kürzlich publizierte Beobachtungsstudien die Fähigkeit des LCI2,5, die frühe CF-Lungenerkrankung im Langzeitverlauf zu verfolgen (6, 7). In der ersten Arbeit untersuchten Stanojevic et	

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich und Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM), PD Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM) und Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
al. ihre im Vorschulalter untersuchte Kohorte für weitere 24 Monate nach bis ins Schulalter (6). In der zweiten Arbeit untersuchten Frauchiger et al. Kinder und Jugendliche mit CF wiederholt mittels MBW über mehrere Jahre und konnten zeigen, dass z.B. Infektionen mit CF-typischen Pathogenen zu einem steileren Anstieg (=einer stärkeren Verschlechterung) des LCI2,5 führen (7). 4. Die CF-Lungenerkrankung, deren Progress durch den LCI2,5 darstellbar ist, geht mit einer kontinuierlich ansteigenden Symptomlast einher. Die Arbeit von Kurz et al. (5) belegt diesbezüglich zudem die Assoziation des LCI2,5 mit weiteren patientenrelevanten Endpunkten, wie Lungentransplantation oder Überleben, die zentrale patientenrelevante Endpunkte der CF-Lungenerkrankung darstellen. Zusammengenommen sehen wir daher einen deutlichen, in Form des LCI2,5 und der MRT-Bildgebung der Lunge quantifizierbaren Zusatznutzen der Therapie mit LUM/IVA bei 2-5jährigen Kindern mit CF und Homozygotie für die F508del-CFTR-Mutation.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich und Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM), PD Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM) und Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung zur Auswahl der zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte: Seite 18: „In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen: Mortalität (Gesamtmortalität), Morbidität (pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (schwerwiegende UEs (SUEs), Abbruch wegen UEs, gegebenenfalls weitere spezifische UEs“ Seite 7: „Mortalität (Gesamtüberleben): Es traten keine Todesfälle im Studienverlauf auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“ Vorgeschlagene Änderung: Der Endpunkt Mortalität ist grundsätzlich patientenrelevant, jedoch von untergeordneter Bedeutung in der Altersgruppe der 2-5jährigen mit CF, da die Mortalitätsrate bei diesen Kindern gegen 0 geht. So war z.B. der jüngste verstorbene Patient mit CF in Deutschland, basierend auf den Daten des deutschen CF-Registers, im Jahr 2020 5	In der Studie 121 traten keine Todesfälle auf.

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich und Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM), PD Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM) und Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Jahre alt (8). Um die Mortalität als Endpunkt einer klinischen Studie verwenden zu können, müsste man daher aufgrund der niedrigen Frequenz des Auftretens eine sehr große Patientenzahl einschließen, die noch dazu über viele Jahre verblindet behandelt werden müsste. Dies wäre aufgrund der klinisch und laborchemisch (Stichwort: Verbesserung des Schweißchloridwertes als Surrogatparameter für die CFTR-Salzkanalfunktion) nachvollziehbaren Verbesserungen unter der Therapie mit LUM/IVA ethisch nicht vertretbar. Seite 7: „Morbidität: <u>Pulmonale Exazerbationen:</u> Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. <u>Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen:</u> Für den Endpunkt Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“ Vorgeschlagene Änderung:	<i>Pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierung und wegen pulmonaler Exazerbationen</i> Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigte sich in der Studie 121 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich und Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM), PD Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM) und Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es ist inzwischen in mehreren Studien mit CF-PatientInnen unter best-supportive-care im Säuglings- und Vorschulalter beschrieben worden, dass die Rate an pulmonalen Exazerbationen in den ersten Lebensjahren sehr gering ist und ca. bei einem Event pro Patientenjahr liegt (2, 9, 10). Damit ist auch dieser patientenrelevante Endpunkt in dieser Altersgruppe nur niederfrequent vorhanden und begrenzt aussagekräftig. Um statistisch signifikante Unterschiede in dieser Altersgruppe herauszuarbeiten, müssen entweder sehr hohe Patientenzahlen in Studien rekrutiert werden oder sehr lange Zeiträume betrachtet werden, was in Anbetracht gut validierter Surrogatparameter, wie dem LCI_{2,5}, der mit der Anzahl der Exazerbationen korreliert (2, 7), aus unserer Sicht, ethisch nicht vertretbar ist. Darüber hinaus ist anzumerken, dass der Anteil der PatientInnen mit mind. einer pulmonalen Exazerbation in der VX16-809-121-Placebogruppe bei 62,5% und in der LUM/IVA-Gruppe bei 42,9% lag. Obwohl dieser Unterschied formal nicht signifikant ist, weist er einen sehr eindeutigen Trend auf und ist höchst patientenrelevant, da er eine Reduktion von 30% feststellt, wodurch u.a. die Lebensqualität der Patienten deutlich verbessert wird.	

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich und Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM), PD Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM) und Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wir empfehlen für eine abschließende Nutzenbewertung durch den G-BA dringend die zusätzliche Berücksichtigung der weiteren in dieser Studie verwendeten Endpunkte für die CFTR-Kanalfunktion (Schweißchlorid), die objektivierbare pulmonale Situation (LCI _{2,5} , MRT Scores) sowie die abdominelle Situation (BMI (-z-Score)), zu denen wir im Folgenden Stellung nehmen (in der Reihenfolge, wie sie im Dossier des IQWiG genannt werden).	
	Anmerkung zu: Seite 19: „<i>Relevant für die Nutzenbewertung sind die mit der Veränderung des LCI_{2,5} verbundenen für Patientinnen und Patienten spürbaren Symptome, die direkt in der Studie erhoben wurden. Der pU legt zudem keine Quellen vor, aus denen hervorgeht, dass der LCI_{2,5} als valider Surrogatendpunkt für einen patientenrelevanten Endpunkt betrachtet werden kann. Der LCI_{2,5} wird daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</i>“ Vorgeschlagene Änderung: In der Studie VX16-809-121 wurde keine Korrelation der Symptome (Husten, Sputum) mit dem LCI_{2,5} vorgenommen. Jedoch gibt es bereits Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen dem LCI_{2,5} und pulmonalen Symptomen zeigen, wobei das Vorliegen	<i>Lung Clearance Index (LCI_{2,5})</i> Der Lung Clearance Index ist ein Maß für die Beurteilung der Ventilationsinhomogenität der Lunge und wird anhand des Gasauswaschtests gemessen. In der Studie wurde die absolute Veränderung des LCI_{2,5} nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Studienbeginn gemessen. Der LCI_{2,5} wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCI_{2,5} ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich und Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM), PD Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM) und Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dieser Symptome mit einem höheren (schlechteren) LCI_{2,5} einhergeht (1). Wir haben bereits im obigen Absatz zu den allgemeinen Aspekten verschiedene Arbeiten benannt, die zeigen, dass der LCI_{2,5} ein patientenrelevanter Endpunkt ist, da er nicht zuletzt mit der Mortalität assoziiert ist (5). Daher sind die LCI_{2,5}-Ergebnisse der Studie VX16-809-121 aus unserer Sicht unbedingt für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Hierbei ergibt sich ein nicht-signifikanter Behandlungseffekt zwischen der LUM/IVA- und der Placebo-Gruppe nach 48 Wochen von -0.7 Einheiten (Verlauf LCI_{2,5} LUM/IVA: -0.38; Verlauf LCI_{2,5} Placebo: 0.32). Diese Verbesserung ist aus klinischer Sicht hochrelevant, da sie eine Trendumkehr in der Verumgruppe identifiziert. Wie bereits oben aufgeführt, zeigen verschiedene Verlaufsstudien mit Kindern mit CF im Vorschulalter einen Anstieg des LCI_{2,5} mit zunehmendem Alter (1, 2, 6, 7), so dass diese Verbesserung deutlich auf eine Verlangsamung des Verlaufs der chronisch-progredienten CF-Lungenerkrankung hinweist. Hierzu verweisen wir auch auf die Entscheidung des G-BA zum Nutzen des LCI_{2,5} in der Bewertung des Zusatznutzens von LUM/IVA bei CF-PatientInnen zwischen 6 und 11 Jahren: „Da das Ziel einer Therapie bei dieser jungen Patientengruppe die Verlangsamung der Erkrankungsprogression ist, wird der Endpunkt LCI_{2,5} als diagnostischer und möglicher prognostischer Parameter zur klinischen Messung des Krankheitsverlaufes im Frühstadium der	Endpunkt LCI_{2,5} zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der LCI_{2,5} als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Da jedoch Langzeitdaten für den LCI_{2,5} fehlen, ist die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, eingeschränkt. Für den LCI_{2,5} wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich und Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM), PD Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM) und Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>zystischen Fibrose angesehen. Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung wird bei der Bewertung des Zusatznutzens bei der vorliegenden Patientenpopulation, bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, dem Therapieziel der Verlangsamung der Progression besondere Bedeutung zugemessen. Zudem ist zu berücksichtigen, dass bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen in der vorliegenden Indikation ein Vorteil für Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen gezeigt werden konnte. Aufgrund der weitgehend fehlenden Symptomatik bei den Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren erscheint es schwierig, diesen Vorteil zu zeigen. Aus Sicht des G-BA kann diesbezüglich der Lungenfunktionsparameter LCI_{2,5} für die Ableitung eines Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab 6 Jahren im Vergleich zur bestmöglichen symptomatischen Therapie herangezogen werden. In Anbetracht der dargelegten Unsicherheiten und der Limitationen in der Beurteilung der unmittelbaren Bedeutung des festgestellten Effektes, lässt sich das Ausmaß des Vorteils für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens jedoch nicht quantifizieren.“</i> Aus unserer Sicht ist es bei der Bewertung einer sehr ähnlichen Fragestellung sinnvoll, sich dieser damals getroffenen Entscheidung anzuschließen.	

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich und Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM), PD Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM) und Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung zu: Seite 19: „In der vorliegenden Situation ergibt sich die Bedeutung des BMI als Maß für eine Malnutrition nicht unmittelbar, da der mittlere BMI der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie VX16-809-121 sowohl zu Therapiebeginn als auch nach 48 Wochen Behandlung im Normalbereich liegt.“ Vorgeschlagene Änderung: Erfreulicherweise ist es inzwischen bei Vorschulkindern mit CF in Deutschland möglich, den BMI bzw. den BMI-z-score durch verschiedene Maßnahmen im Normbereich zu halten. Jedoch ist für diesen Parameter der Trend in beiden Behandlungsarmen über die Zeit interessant: Während sich der BMI-z-score in der LUM/IVA-Gruppe von einem negativen Wert zu Studienbeginn zu einem positiven Wert nach 48 Wochen änderte, war der Verlauf in der Placebo-Gruppe genau umgekehrt. Der Unterschied im Verlauf dieses Parameters war zwischen den beiden Behandlungsarmen signifikant. Da der Ernährungszustand im Leben der CF-PatientInnen eine große Rolle spielt und der BMI mit der Lungenfunktion in Form des forcierten exhalierten Volumens in 1 Sekunde (FEV1) bei älteren CF-PatientInnen korreliert, ist eine positive Beeinflussung des BMI	<i>Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score</i> Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt. In der Studie 121 zeigt sich für den BMI z-Score ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von LUM/IVA + BSC gegenüber

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich und Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM), PD Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM) und Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bzw. BMI-z-scores so früh wie möglich für die PatientInnen klinisch hochrelevant.	Placebo + BSC, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.
	Anmerkung zu: Seite 19-20: <i>„Die MRT-Scores beruhen ausschließlich auf Bewertungen mittels bildgebender Verfahren. Relevant für die Nutzenbewertung sind die mit der Veränderung verbundenen für Patientinnen und Patienten spürbaren Symptome, die direkt in der Studie erhoben wurden. Der Endpunkt wird daher als nicht patientenrelevant eingestuft und für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.“</i> Vorgeschlagene Änderung: Üblicherweise herangezogene pulmonale Endpunkte wie Exazerbationen oder Husten sind, wie bereits oben aufgeführt, in dieser Altersgruppe so selten, dass ethisch nicht vertretbare Patientenzahlen oder Beobachtungszeiträume gewählt werden müssten, um statistisch signifikante Effekte erheben zu können. Weitere patientenrelevante Endpunkte, wie Fragebögen zur Lebensqualität können in dieser Altersgruppe gar nicht direkt	<i>MRT-Score</i> MRT-Scores werden in der klinischen Praxis in der vorliegenden Indikation bei 2-5-jährigen Kindern standardmäßig zur Verlaufskontrolle eingesetzt. Da eine Veränderung im MRT-Score nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet. Für den MRT Global Chest Score, MRT Morphological Chest Score und MRT Perfusion Chest Score wurde in der Studie 121 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich und Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM), PD Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM) und Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erhoben werden. Die MRT-Scores geben das Ausmaß der CF-Lungenerkrankung objektivierbar wieder. Hierbei ist zu beachten, dass für das Kleinkindesalter bei CF gezeigt werden konnte, dass die Höhe der MRT-Scores mit patientenrelevanten Endpunkten wie pulmonalen Exazerbationen und Husten zusammenhängt (2). Daher sollten die MRT-Ergebnisse dringend zur Beurteilung des Nutzens einer Therapie mit LUM/IVA bei 2-5jährigen CF-PatientInnen verwendet werden. Aufgrund der Neuheit der MRT-Scores als Outcome Parameter wurde dieser Effekt mit Bayesian Statistics untersucht, wobei sich eine Posterior-Wahrscheinlichkeit von 76% ergab, dass es in der LUM/IVA-Gruppe zu einer Verbesserung im MRT nach Behandlung mit dem Studienmedikament kommt im Vergleich zur Placebo-Gruppe.	
	Anmerkung zur Übertragbarkeit von LUM/IVA-Effektivitätsdaten älterer CF-PatientInnen auf die Altersgruppe 2-5 Jahre: Bei LUM/IVA (Orkambi®) handelt es sich um ein Präparat, welches den Basisdefekt in Form der CFTR-Kanalfunktionsstörung adressiert. Dieser Basisdefekt liegt altersunabhängig ab Geburt vor und führt zu einer kontinuierlich progredienten, schließlich lebenslimitierenden Erkrankung. Dies ist hinreichend in multiplen Studien belegt. Es ist nicht davon auszugehen, dass ein Medikament, das den Basisdefekt der Erkrankung bei Menschen ab 6 Jahren gezielt moduliert, in	Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. ist die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose – wie die hier zu betrachtenden Kinder – noch relativ wenige Symptome aufweisen. Dadurch lässt sich eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt messen. So zeigt sich die Symptomlast und Verbesserung der Symptome im LUM/IVA-Arm stärker bei den Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren im Vergleich zu den Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren.

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich und Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM), PD Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM) und Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einem jüngeren Alter den identischen Basisdefekt, der altersunabhängig ab Geburt vorliegt, nicht modulieren kann. Kinder mit Mukoviszidose in dem hier zu betrachtenden Alter zeigen durchaus Veränderungen durch die gestörte Funktion des CFTR-Kanals (11-14). Allerdings sind diese Veränderungen mit herkömmlichen Verfahren, wie konventionellen, spirometrischen Lungenfunktionsuntersuchungen, Lebensqualitätsfragebögen oder gar Mortalität nicht oder nicht in dem für Studien üblichen Zeitraum (und mit der verfügbaren Patientenzahl bei einer seltenen Erkrankung) zu adressieren. Stark invasive Untersuchungen, wie z.B. Gewebeentnahmen, können diese frühen Veränderungen darstellen. Ihre Nutzung ist ethisch im Rahmen von Studien jedoch nicht vertretbar, weshalb in den letzten Jahren neue Messverfahren, wie die Gasauswaschmethode (MBW zur Erhebung des LCI_{2,5}) und die MRT-Untersuchung der Lunge entwickelt wurden, die das Potential haben, frühe Krankheitsveränderungen und Therapieeffekte, u.a. durch CFTR-Modulatoren, aufzeigen zu können (10, 15, 16). Darüber hinaus erscheinen weitere Messmethoden geeignet, die Effekte der CFTR-Modulation einschätzen, die in den bisherigen Studien zum Prüfpräparat LUM/IVA auch untersucht wurden. Der	Für Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren zeigte sich für den aufgrund seiner klinischen Bedeutung zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose herangezogenen Endpunkt LCI_{2,5} ein Vorteil von LUM/IVA gegenüber BSC. Bei älteren Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden Vorteile für LUM/IVA gegenüber BSC festgestellt. Darunter zählen die patientenrelevanten Endpunkte BMI bzw. BMI z-Score und pulmonale Exazerbationen. In Anbetracht des Vorteils im BMI bzw. BMI z-Score bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren und Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren sowie der Vorteile von LUM/IVA bei den älteren Patientinnen und Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie ≥ 12 Jahren in den oben genannten Endpunkten und vor dem Hintergrund, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt, die Ausprägung der Symptome erst mit zunehmendem Alter stärker wird, und angesichts der übereinstimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapien in den drei Populationen, wird der festgestellte Zusatznutzen in den Populationen ≥ 6 bis < 12 Jahre (Beschluss vom 02.08.2018) und ≥ 12 Jahre (Beschluss vom 02.06.2016) in der

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich und Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM), PD Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM) und Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aus unserer Sicht wichtigste ist der Schweißtest. Als Surrogatparameter für die Verbesserung der CFTR-Kanalfunktion wird der Schweißchloridwert verwendet. Dieser konnte bisher in allen Studien mit F508del-homozygoten CF-PatientInnen, gleich welcher Altersgruppe, eine signifikante Verbesserung der CFTR-Kanalfunktion unter Therapie mit LUM/IVA in Form einer Reduktion der Schweißchloridkonzentration nachweisen (12, 16-20). Auch in der Studie VX16-809-121 ist sowohl der Unterschied in der Schweißchloridkonzentration innerhalb der LUM/IVA-Gruppe von Studienstart bis –ende hochsignifikant, als auch der Behandlungseffekt gegenüber der Placebo-Gruppe (beide $P < 0.0001$). Neuere Untersuchungen zeigen zudem, dass die Höhe des Schweißchlorids eine signifikante Korrelation mit der Mortalität für den in dieser Prüfung eingeschlossenen Genotyp F508del/F508del zeigt (21), so dass bei einer Verbesserung der Schweißchloridkonzentration von einer verbesserten Funktion des CFTR-Proteins auszugehen ist, die sich langfristig in einer reduzierten Mortalität widerspiegeln wird.	Gesamtabwägung berücksichtigt. Aufgrund der damit verbundenen Unsicherheiten und der Limitationen der verfügbaren Evidenz, ist das Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar. <u>Fazit</u> Zusammengenommen ergibt sich für LUM/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind auf Grundlage der Ergebnisse der Studie 121, und unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie VX14-809-109 bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren sowie der Ergebnisse der Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich und Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM), PD Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM) und Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung zur Sinnhaftigkeit einer frühen kausalen Therapie: Ein möglichst frühes Eingreifen in das Fortschreiten dieser schweren Erberkrankung macht medizinisch außerordentlich Sinn, um strukturelle Schäden in den verschiedenen betroffenen Organen zu verhindern. Dies zeigt sich auch an der Tatsache, dass eine initial schlechtere Lungenfunktion im Kindesalter ein wichtiger Prädiktor für einen schlechteren Krankheitsverlauf im weiteren Leben darstellt (22, 23). Best-supportive-care bei CF beinhaltet bisher ausschließlich symptomatische Therapieansätze, die den Krankheitsprogress schlechter adressieren als die hier zu betrachtenden CFTR-Modulatoren, die den Basisdefekt der CF behandeln (24). Aus diesem Grund ist es wahrscheinlicher, dass CFTR-Modulatoren eher als symptomatische Therapieansätze geeignet sind, den Krankheitsverlauf nachhaltig zu verändern. Es ist zu erwarten, dass durch die Therapie des CF-Basisdefekts Morbidität und Mortalität der Betroffenen effektiver reduziert werden können, aber auch krankheitsrelevante ökonomische Kosten beeinflusst werden können. So werden z.B. die in der CF-Therapie zentralen inhalativen Antibiotika, die einen beträchtlichen Kostenfaktor darstellen, erst bei PatientInnen benötigt, die eine chronische Besiedlung mit typischen Bakterien aufzeigen. Diese chronische Besiedlung wird	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich und Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM), PD Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM) und Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	durch strukturelle Schäden der Lunge begünstigt, so dass frühe Therapien, die strukturelle Lungenschädigungen verhindern oder verlangsamen können, geeignet sein können, eine Pathogenbesiedlung und damit die Notwendigkeit dieser kostenintensiven Therapeutika hinauszuzögern oder bei ausreichend frühzeitigem Beginn gar ganz zu verhindern. In diesem Zusammenhang verweisen wir außerdem auf das Ziel des 2016 flächendeckend in Deutschland eingeführten CF-Neugeborenen Screenings (25). Durch das CF-NGS, das die Diagnosestellung des überwiegenden Teils der CF-PatientInnen in den ersten 8 Wochen des Lebens ermöglichen soll, soll sichergestellt werden, dass die PatientInnen 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 pathogenetischen Prozess eingreifen als symptomatische Therapien und somit das Potential haben, diese Ziele in besonderem Maße zu beeinflussen, den jüngeren Patienten nicht zu Verfügung stehen sollen.	

Stellungnehmer: PD Dr. Anna-Maria Dittrich und Dr. Folke Brinkmann (Vorstand AGAM), PD Dr. Mirjam Stahl (Vorstand FGM) und Dr. Jutta Hammermann (Sprecherin AG Cystische Fibrose in der GPP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Zusammenfassung:</i> Wir können eine kritische Diskussion der Studiendaten durch das IQWiG nachvollziehen, widersprechen aber der abschließenden Bewertung „Zusatznutzen nicht belegt“, da aus unserer Sicht wichtige Endpunkte, die Surrogatparameter für patientenrelevante Outcomes und das Ansprechen des CF-Basisdefektes sind, nicht berücksichtigt wurden. Die klinische Erfahrung mit LUM/IVA in den letzten Jahren hat auch bei Vorschulkindern mit CF gezeigt, dass diese pulmonal und abdominell profitieren. Es wäre nicht zu verstehen, warum bei einer chronisch fortschreitenden und tödlichen Erkrankung eine Therapie erst zum Einsatz kommen würde, wenn sich Lungenfunktion und Ernährungszustand so verschlechtert haben, dass Therapieeffekte mit Werkzeugen nachweisbar sind, die sich in der Altersklasse 2-5 Jahre nicht bewährt haben. Hier weisen wir auch auf den beträchtlichen Zusatznutzen hin, den LUM/IVA in der Altersklasse > 12 Jahre erhalten hat.	

Literaturverzeichnis

1. 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.
2. Stahl M, Steinke E, Graeber SY, Joachim C, Seitz C, Kauczor HU, Eichinger M, Hammerling S, Sommerburg O, Wielputz MO, Mall MA. Magnetic Resonance Imaging Detects Progression of Lung Disease and Impact of Newborn Screening in Preschool Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; Epub ahead of print.
3. Stahl M, Graeber SY, Joachim C, Barth S, Ricklefs I, Diekmann G, Kopp MV, Naehrlich L, Mall MA. Three-center feasibility of lung clearance index in infants and preschool children with cystic fibrosis and other lung diseases. *J Cyst Fibros* 2018;17:249-255.
4. Wielputz MO, von Stackelberg O, Stahl M, Jobst BJ, Eichinger M, Puderbach MU, Nahrlich L, Barth S, Schneider C, Kopp MV, Ricklefs I, Buchholz M, Tummeler B, Dopfer C, Vogel-Claussen J, Kauczor HU, Mall MA. Multicentre standardisation of chest MRI as radiation-free outcome measure of lung disease in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2018;17:518-527.
5. Kurz JM, Ramsey KA, Rodriguez R, Spycher B, Biner RF, Latzin P, Singer F. Association of lung clearance index with survival in individuals with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2021.
6. Stanojevic S, Davis S, Perrem L, Shaw M, Retsch-Bogart G, Davis M, Jensen R, Clem C, Isaac S, Guido J, Jara S, France L, McDonald N, Solomon M, Sweezey N, Grasemann H, Waters V, Sanders D, Ratjen F. Determinants of lung disease progression measured by lung clearance index in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2021.
7. Frauchiger BS, Binggeli S, Yammine S, Spycher B, Kruger L, Ramsey KA, Latzin P. Longitudinal Course of Clinical Lung Clearance Index in Children with Cystic Fibrosis. *Eur Respir J* 2020.
8. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. German Cystic Fibrosis - Registry Annual Report 2020. 2021. p. https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/Berichtsband_2020.pdf.
9. Ratjen F, Davis SD, Stanojevic S, Kronmal RA, Hinckley Stukovsky KD, Jorgensen N, Rosenfeld M, Group SS. Inhaled hypertonic saline in preschool children with cystic fibrosis (SHIP): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:802-809.
10. 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.
11. 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.
12. McNamara JJ, McColley SA, Marigowda G, Liu F, Tian S, Owen CA, Stiles D, Li C, Waltz D, Wang LT, Sawicki GS. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of lumacaftor and ivacaftor combination therapy in children aged 2-5 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: an open-label phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2019;7:325-335.

13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, Milla CE, Robinson PD, Waltz D, Davies JC, group VXi. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:557-567.
17. Graeber SY, Boutin S, Wielputz MO, Joachim C, Frey DL, Wege S, Sommerburg O, Kauczor HU, Stahl M, Dalpke AH, Mall MA. Effects of Lumacaftor-Ivacaftor on Lung Clearance Index, Magnetic Resonance Imaging and Airway Microbiome in Phe508del Homozygous Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2021;[Epub ahead of print].
18. Graeber SY, Dopfer C, Naehrlich L, Gyulumyan L, Scheuermann H, Hirtz S, Wege S, Mairbaurl H, Dorda M, Hyde R, Bagheri-Hanson A, Rueckes-Nilges C, Fischer S, Mall MA, Tummler B. Effects of Lumacaftor-Ivacaftor Therapy on Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function in Phe508del Homozygous Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:1433-1442.
19. Milla CE, Ratjen F, Marigowda G, Liu F, Waltz D, Rosenfeld M, * VXPBIG. Lumacaftor/Ivacaftor in Patients Aged 6-11 Years with Cystic Fibrosis and Homozygous for F508del-CFTR. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:912-920.
20. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015;373:1783-1784.
21. Espel JC, Palac HL, Bharat A, Cullina J, Prickett M, Sala M, McColley SA, Jain M. The relationship between sweat chloride levels and mortality in cystic fibrosis varies by individual genotype. *J Cyst Fibros* 2018;17:34-42.
22. 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.
23. 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.
24. 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.

25. Pressemitteilung des G-BA: Screening auf Mukoviszidose für Neugeborene beschlossen.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (D-733)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 7. Februar 2022

von 12:00 Uhr bis 12:41 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Vertex Pharmaceutical (Ireland) Limited:**

Frau Schmeding

Frau Dr. Kräss

Herr Dr. Dr. Patchev

Herr Dr. Dr. Banik

Angemeldete Teilnehmende für die **Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V. (AGAM)/Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e. V./Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP), AG Cystische Fibrose:**

Frau PD Dr. Dittrich

Frau Dr. Brinkmann

Frau Dr. Hammermann

Frau PD Dr. Stahl

Angemeldete Teilnehmende für die **Unimedizin Mainz (Oberärztin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin):**

Frau Dr. Poplawska

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

Herr Dr. Wilken

Herr Heyne

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

Frau Martin

Herr Kahnert

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Bauer

Frau Dr. Dietz

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben am heutigen Montag wieder unseren Anhörungstag. Wir sind alle gut gelaunt und freuen uns auf die dritte Anhörung des heutigen Tages: zu Lumacaftor/Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose für Zwei- bis Fünfjährige, die homozygot für die F508del-Mutation sind. Basis der heutigen Anhörung im Rahmen einer Neubewertung nach Fristablauf ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 23. Dezember des vergangenen Jahres. Wir haben hierzu Stellungnahmen bekommen vom pharmazeutischen Unternehmer Vertex, von der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V., der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose, der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, eine Einzelstellungnahme von Frau Dr. Poplawska von der Universitätsmedizin Mainz, von weiteren pharmazeutischen Unternehmen, namentlich von BIO Deutschland und AbbVie, sowie vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, Vertex, sind zugeschaltet Frau Schmeding, Frau Dr. Kräss, Herr Dr. Dr. Patchev und Herr Dr. Dr. Banik, für die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V., die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose und die Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, hier die AG Cystische Fibrose, Frau Privatdozentin Dr. Dittrich, Frau Dr. Brinkmann, Frau Dr. Hammermann und Frau Privatdozentin Dr. Stahl. Frau Dr. Poplawska von der Unimedizin Mainz ist nicht zugeschaltet, jedoch Frau Martin und Herr Kahnert für BIO Deutschland, Frau Bauer und Frau Dr. Dietz für AbbVie, Herr Bussilliat für den vfa sowie Herr Dr. Wilken und Herr Heyne für den BPI.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte einzuführen. Dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für die Firma Vertex? – Frau Kräss, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Kräss (Vertex): Danke schön, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Mein Name ist Julia Kräss. Ich bin bei Vertex im Market Access tätig und verantwortlich für die Dossiererstellung. Heute sprechen wir über die erneute Bewertung von Lumacaftor/Ivacaftor für zwei- bis fünfjährige Kleinkinder. Bisher hat der G-BA diesen Wirkstoff für alle zugelassenen Altersgruppen positiv bewertet, so auch für die Zwei- bis Fünfjährigen. Jetzt sprechen wir anhand neu eingereichter Daten über die Bestätigung des bestehenden Zusatznutzens.

Doch bevor wir weiter thematisch einsteigen, lassen Sie mich meine Kollegen vorstellen bzw. sich diese aufgrund des Formats kurz selbst vorstellen, wenn das für Sie in Ordnung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kein Problem, bitte.

Frau Schmeding (Vertex): Mein Name ist Annette Schmeding. Ich leite bei Vertex die Abteilung Market Access.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Schönen guten Tag! Mein Name ist Alexandre Patchev. Ich bin Arzt und bei Vertex Deutschland für die pädiatrischen Indikationserweiterungen zuständig.

Herr Dr. Dr. Banik (Vertex): Mein Name ist Norbert Banik. Ich bin Geschäftsführer bei der Winicker Norimed GmbH. Wir haben Vertex bei der Dossiererstellung unterstützt.

Frau Dr. Kräss (Vertex): Heute sprechen wir über Lumacaftor/Ivacaftor, die einzige kausale Therapie für die zwei- bis fünfjährigen CF-Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation sind. Ich möchte drei Fragen beantworten. Erstens. Was ist zystische Fibrose, abgekürzt CF?

Zweitens. Wieso ist die frühestmögliche Therapie bei der CF wichtig? Drittens. Worin besteht für Lumacaftor/Ivacaftor für die Zwei- bis Fünfjährigen der Zusatznutzen?

Zur ersten Frage: Was ist zystische Fibrose? Die zystische Fibrose ist eine angeborene, progressive, multisystemische Erkrankung, die das Leben der Betroffenen stark verkürzt. CF-Patienten sterben in Deutschland im Schnitt bereits mit nur 35 Jahren. CF-Betroffene kommen mit einem Fehler im Erbgut, im CFTR-Gen, auf die Welt. Dieses Gen kodiert für einen Chloridionenkanal, der in vielen Organen vorkommt. Bei CF ist der Kanal entweder nicht vorhanden oder in seiner Funktion stark eingeschränkt. Dies führt zu sehr zähflüssigen Körpersekreten, dadurch zu Funktionseinschränkungen durch verstopfte Organgänge und letztlich zur Zerstörung der betroffenen Organe. Bereits Säuglinge leiden so an einer Zerstörung der Bauchspeicheldrüse, weshalb sie schlecht wachsen und gedeihen. Sehr früh präsent sind auch irreversible strukturelle und funktionelle Schäden der Lunge, die sich mit zunehmendem Alter immer weiter verstärken. Bei der heute relevanten Mutation F508del hat das Fehlen einer einzigen Aminosäure dramatische Konsequenzen, weil kaum CFTR-Protein an die Zelloberfläche kommt. Falls etwas ankommt, ist es defekt.

Die CFTR-Modulation hebt diese Funktion des CFTR-Proteins trotz Mutation wieder an. Die Modulatoren adressieren damit die Krankheitsursache im Gegensatz zu den bisherigen symptomatischen Therapien. Orkambi besteht aus zwei Modulatoren, zum einen dem Wirkstoff Lumacaftor, einem Korrektor für den Kanal, der bewirkt, dass mehr Protein an die Zelloberfläche gelangt, zum anderen dem Wirkstoff Ivacaftor, einem Potentiator für den Kanal. Dieser bewirkt, dass das Protein in einem offenen Zustand vorliegen kann.

Zur zweiten Frage: Wieso ist die frühestmögliche Therapie bei der CF wichtig? Das Ziel ist, den Progress aufzuhalten. Die CF ist ein sich verschlechterndes Kontinuum. Die vielfältigen Organschäden und -symptome werden im Kindes- bzw. Erwachsenenalter immer stärker. Dies sind direkte Konsequenzen der bereits in utero fehlenden CFTR-Funktion. Je früher die CFTR-Funktion durch eine kausale Therapie angehoben werden kann, umso größer ist die Chance, den Progress zu verlangsamen, den Gesundheitszustand stabil zu halten und die Lebenserwartung der Betroffenen zu verlängern. Ein wesentliches Element der frühen Therapie ist auch die frühe Diagnose. Daher hat der G-BA CF im Neugeborenen Screening flächendeckend aufgenommen. In Summe ist das Prinzip der frühestmöglichen Therapie entscheidend, um das wichtigste Therapieziel der CF zu erreichen: progressive Organschäden zu vermeiden. Dies gilt ab der Geburt und natürlich auch für die heute zu besprechende Patientengruppe der Zwei- bis Fünfjährigen.

Zur dritten Frage: Worin besteht für Lumacaftor/Ivacaftor für die Zwei- bis Fünfjährigen der Zusatznutzen? Für Lumacaftor/Ivacaftor für die zwei- bis fünfjährigen CF-Patienten hat der G-BA 2019 einen Zusatznutzen festgestellt; denn es kann als bisher einzige kausale Therapie den Progress der Erkrankung bremsen. Zuvor hat der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Kindern ab zwölf Jahren und einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei Kindern von sechs bis elf Jahren attestiert. Bei den über Zwölfjährigen waren die Verringerungen von pulmonalen Exazerbationen ausschlaggebend und bei den Sechs- bis Elfjährigen die verbesserte Lungenbelüftung, gemessen anhand des LCI, des Lung Clearance Index. Der Beschluss für die Zwei- bis Fünfjährigen beruht auf dem Evidenztransfer der Studien der Älteren sowie der Verbesserung der Lungenbelüftung. Befristet wurde der Beschluss, da zu diesem Zeitpunkt eine explorative randomisierte, kontrollierte Studie, eine RCT, für die Patienten im Indikationsgebiet am Laufen war und deren Ergebnisse in die Bewertung einfließen sollten. Diese vergleichende Studie ist für die jungen Patienten von zwei bis fünf Jahren eine Besonderheit. Nun ist die Studie abgeschlossen. Die Ergebnisse liegen vor. Sie zeigen für die zwei- bis fünfjährigen Patienten überzeugende patientenrelevante Verbesserungen. Die Studie stärkt somit die Datenlage für den in der Erstbewertung anerkannten Evidenztransfer und bestätigt den Zusatznutzen. Die Datenlage unterstreicht für Lumacaftor/Ivacaftor für diese junge Alterskohorte eindrücklich drei Aussagen: Ein Zusatznutzen liegt vor, der

frühestmögliche Therapiebeginn kann ermöglicht werden, und die Progression bei dieser multisystemischen Erkrankung kann aufgehalten werden.

Damit bin ich mit meinen allgemeinen einführenden Worten am Ende und übergebe, wenn Sie gestatten, das Wort an meinen Kollegen Herrn Patchev, der näher auf die medizinischen Einzelheiten der Studie eingehen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Das können wir machen. Bitte schön, Herr Patchev.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Vielen Dank. – Herr Vorsitzender! Meine sehr geehrten Damen und Herren! Lassen Sie uns gemeinsam einen Blick auf die Daten der 121er-Studie werfen, um ein Verständnis zu entwickeln, wie diese den patientenrelevanten Zusatznutzen von Orkambi bei den Kleinkindern mit CF bestätigt. Die zentralen Elemente dieser explorativen Studie waren die strahlungsfreie Bildgebung mittels MRT und die Lungenfunktionsmessung mittels Lung Clearance Index, dem LCI, und das in Serie über einen Zeitraum von zwei Jahren, im ersten Jahr randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert, und das, obwohl Orkambi zu diesem Zeitpunkt bereits für diese Altersgruppe zugelassen war. Somit ist der Beitrag, den die Eltern und die Patienten für die Wissenschaft geleistet haben, gar nicht hoch genug einzuschätzen. Im zweiten Jahr der Studie erhielten alle Patienten Orkambi, aus den besagten ethischen Gründen.

Was zeigen uns die Ergebnisse? Die Bildgebung ist in der CF zunehmend relevant. Die Befunde, die hinter den MRT-Scores im Dossier stecken, sind typisch für die CF und von großer Relevanz. Das sind unter anderem die typischen Schleimpfropfen, die ganze Luftwege verschließen können, oder Ausbuchtungen oder gar der Kollaps ganzer Lungenabschnitte bis hin zu Lungenlappen.

Was bedeutet der MRT-Score von 20, den die Kinder am Anfang der Studie in etwa hatten? Wenn die Skala bis 84 reicht, bedeutet das, dass die Kinder bereits im Vorschulalter ein Viertel ihrer Lungengesundheit eingebüßt haben, und das oftmals durch irreversible Schäden. Somit zeigen uns die MRT-Scores sehr deutlich und schmerzhaft, wie schnell und unerbittlich CF die Lunge der Kinder angreift. Wir sehen in der Studie 121, dass Orkambi nach einem Jahr, aber ganz besonders nach zwei Jahren die MRT-Scores nachhaltig senkt, was bedeutet, dass reversible Schäden repariert werden und das Auftreten irreversibler Schäden gebremst wird.

Haben diese Schäden und deren Reparatur Auswirkungen auf die Funktion der Lunge? Ja, das haben sie. Bleiben wir zunächst beim MRT; denn dieses wird für die funktionellen Untersuchungen genutzt. Wir wissen, dass die Durchblutung von Lungenbereichen, die schlecht belüftet sind, vom Körper heruntergefahren wird. Das ist etwas, was wir im MRT sehen und sehr gut quantifizieren können. Hier sehen wir, dass bereits im jungen Alter schon ein Viertel der Lunge Funktionseinbußen zeigt. Auch hier sehen wir eine deutliche Verbesserung und Verlangsamung der Progression unter Orkambi. Die Minderbelüftung ist genau das, was wir mit dem LCI, dem Lung Clearance Index, messen. In die schlecht belüfteten Lungenabschnitte kann kein oder nur in geringem Maße Gasaustausch stattfinden. Das heißt, ich muss sehr viel öfter die Luft in die funktionierenden Bereiche der Lunge hinbekommen, wo der Gasaustausch noch stattfinden kann. Ich muss letztendlich mehr Volumen bewegen. Das ist das, was ich mit dem LCI messe. Somit ist ein hoher LCI pathologisch. Er wird mit zunehmender Progression der CF-Lungenerkrankung immer höher. In der Studie 121 sehen wir deutliche positive Effekte nach einem Jahr, die im zweiten Jahr statistisch signifikant werden. Die positiven Effekte bedeuten, dass der progressive Anstieg des LCI verlangsamt, verhindert oder sogar umgekehrt werden kann. Das sehen wir reflektiert in den pulmonalen Exazerbationen. Das sind schwere Episoden von Lungenentzündung – wenn man so will – mit unbestrittener Patientenrelevanz. Auch hier sehen wir eine relevante Reduktion der Inzidenz unter der Therapie mit Orkambi.

Wir verhelfen also den Kleinkindern, die bereits ein Viertel ihrer Lungengesundheit eingebüßt haben, zu einer besseren Prognose, indem wir reversible Schäden umkehren und die Progression deutlich verlangsamen.

Gleichzeitig haben wir es hier mit einer Multiorganerkrankung zu tun. Denn wir wissen, dass das junge Alter der Patienten die Chance bietet, Organe zu erhalten, die im weiteren Verlauf sonst zerstört werden. In den vorgelegten Studien sehen wir, dass die Orkambi-Therapie bei den Kleinkindern zu einer stetigen Verbesserung der Bauchspeicheldrüsenfunktion führt. Mit zunehmender Behandlungsdauer erreichen immer mehr Patienten Werte, die man sonst nur bei Gesunden findet. Damit hängt zusammen, dass die Ernährungssituation und das Gedeihen der Kinder verbessert wird. Bei der CF kann jede banale Infektion zu einer Gewichtsabnahme führen. Das Ziel ist, die Patienten deutlich über dem 50. Perzentil vom Gewicht her zu halten. Die Hälfte der Patienten dieser Studie war bereits zu Beginn weit von diesem Zielwert entfernt. Im Verlauf der Studie sehen wir gegenläufige Verläufe der Gruppen. Die Patienten unter Placebo verschlechtern sich, rutschen ins Negative ab, und die Patienten unter Orkambi steigen an, und wir sehen einen signifikanten Anstieg. Deswegen ist der BMI bei diesen Kindern vielleicht – nicht jedes Kind ist unterernährt – definitiv relevant.

Ich fasse zusammen. Wir sehen deutliche Zeichen, dass die frühe kausale Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor zu einer deutlichen Verlangsamung der Progression der strukturellen und funktionellen Lungenschäden führt, und das mit deutlich weniger Exazerbationen assoziiert. Wir sehen auch deutliche und relevante Verbesserungen der Ernährungssituation und der Bauchspeicheldrüsenfunktion. Ganz wichtig: Wir sehen auch nach den zwei weiteren Studienjahren keinerlei neue sicherheitsrelevante Signale. Aus diesem Grund sehen wir insgesamt durch die neuen Ergebnisse den Zusatznutzen von Orkambi bestätigt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Patchev, Frau Dr. Kräss. – Daran schließt sich meine erste Frage an. Wir haben in der Nutzenbewertung die Fragestellung, ob im Vergleichsarm die eingesetzte Begleitbehandlung eine vollständige Umsetzung der zVT BSC darstellt; denn im Studienverlauf haben wir rudimentäre Angaben zu Therapieanpassungen. Meine Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Vielleicht können Sie ein paar Takte dazu sagen, inwiefern in der 121er-Studie Therapieanpassungen im Rahmen einer Best-Supportive-Care-Begleitbehandlung möglich waren.

Die zweite Frage geht an die Kliniker. Sie haben das gerade angesprochen, Herr Dr. Patchev. Sie sagen, der BMI ist relevant für eine mittelbare Abbildung dessen, was aus den Entwicklungsstörungen folgen könnte. Deshalb meine Frage an die Kliniker: Sehen Sie das genauso? Inwieweit eignet sich der BMI für die Abbildung einer Entwicklungsstörung in der vorliegenden Indikation gerade bei diesen kleinen Kindern? Welche Rolle spielen MRT-Scores im klinischen Alltag in der Indikation zystische Fibrose bei den zwei- bis fünfjährigen Kindern?

Zunächst an den pU: Können Sie uns vielleicht ein paar Erläuterungen zu den – wenn sie möglich waren – Therapieanpassungen im Rahmen der BSC im Vergleichsarm geben? – Herr Patchev.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Vielen Dank. – Die zVT ist eine auf den Patienten individuell zugeschnittene Therapie. Im Laufe der Studie war es durchaus möglich, dass Anpassungen vorgenommen werden. Wir haben Auswertungen vorgelegt, dass eine Antibiose, wenn sie nötig war, stattfinden konnte. Es gab auch Anpassungen der mukolytischen Therapien. Somit sehen wir, dass auch bei der Inhalationstherapie mit hypertoner Kochsalzlösung, die bei allen Patienten in der Studie gegeben wurde, die zVT entsprechend den Vorgaben des G-BA in der Studie dargestellt und umgesetzt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Patchev. – Darauf werden wir mit Sicherheit gleich zurückkommen. Jetzt die Frage an die Kliniker zu BMI und MRT-Score, die Relevanz im klinischen Alltag. Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Dr. Stahl.

Frau Dr. Stahl (AGAM, FGM und GPP): Ich spreche für die FGM und zusammen mit den Kolleginnen auch für die anderen Fachgremien, die gemeinsam eine Stellungnahme eingereicht haben. – Zum BMI kann ich sagen, dass lange bekannt ist, dass es eine sehr gute Korrelation zwischen dem BMI und der Lungenfunktion bei Menschen mit Mukoviszidose gibt. Das heißt, je besser der Ernährungszustand, desto besser ist die Lungenfunktion und auch das Überleben der Patienten. Im Kindesalter ist es so, dass, wenn man es schafft, den BMI frühzeitig in den Normbereich zu bewegen, es gut möglich ist, ihn dort zu halten und damit die Voraussetzungen für die Patienten für ihr weiteres Leben möglichst gut zu setzen. Das ist das, was in dieser Studie gezeigt werden konnte. Bei Kindern geht es allerdings selten um den absoluten BMI, sondern in der Regel um BMI-Perzentile oder BMI-z-Score, der sich in der Verumgruppe von negativ zu positiv gewandelt hat, während er das in der Placebogruppe nicht getan hat, sondern sich eher umgekehrt verhalten hat.

Auch zum MRT-Score kann ich etwas sagen. Ich habe in einer Klinik gearbeitet, die seit 2008 MRTs bei Patienten mit Mukoviszidose regelhaft durchführt und die MRT-Scores verwendet. Sie können im Alltag sehr hilfreich sein, um Befunde zu objektivieren und nicht einfach nur zu sagen: Es gibt an einer Stelle der Lunge Schleim. Man kann es semiquantitativ auswerten: Wie verhält sich die CF-Lungenerkrankung im Verlauf? Gibt es eine Veränderung oder eine Verbesserung mit einer Reduktion des MRT-Scores? Das ist für den Patienten auch klinisch relevant. Man sieht in der Regel eine Verbesserung der Symptome mit einer Abnahme des Hustens, mit einer Abnahme des Sekrets und oft auch mit einer Abnahme der Frequenz der pulmonalen Exazerbationen. Wir konnten kürzlich zeigen, dass die Rate der pulmonalen Exazerbationen mit der Höhe des MRT-Scores zusammenhängt. Das heißt, je mehr Veränderungen im MRT zu sehen sind, desto mehr Exazerbationen hat der Patient. Wenn es umgekehrt nicht gelingt, die Rate der pulmonalen Exazerbationen zu minimieren, kommt es zu einer stärkeren Verschlechterung im MRT-Score mit mehr strukturellen und funktionellen Einschränkungen der Lunge.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Stahl. – Jetzt hat sich Frau Dr. Dittrich gemeldet, bitte schön.

Frau Dr. Dittrich (AGAM, FGM und GPP): Herzlichen Dank. – Ich möchte mich dem anschließen, was Frau Stahl schon ausgeführt hat, und kurz ergänzen. Der BMI ist typischerweise das früheste Symptom. Vor Einführung des Neugeborenencreenings ist der überwiegende Teil der Kinder über den BMI, also über das fehlende Gedeihen, aufgefallen. Es ist somit das erste Symptom der Krankheitsmanifestation. Man weiß auch: Was im Vorschulalter verlorengelassen, kann der überwiegende Teil der Kinder nicht aufholen. Das ist ein starkes Argument für ein frühzeitiges Eingreifen insbesondere im Zusammenhang mit der Lungenfunktion; das hat Frau Stahl schon ausgeführt.

Zum MRT-Score. Ich bin Kinderärztin. Wir sprechen über eine Altersgruppe, die sich durch das Fehlen von Kooperation auszeichnet. Da ist es natürlich schwierig, valide Parameter zu haben. Das Kind teilt einem nicht mit, wie es sich fühlt. Das Kind kann in diesem Alter nur unter ganz besonderen Bedingungen Lungenfunktionen zeigen, etwa durch Pusten. Was wir bei den älteren Patienten sehen, ist, dass das MRT sehr hilfreich ist, wenn der Patient nicht kooperiert. Wenn er nicht kooperiert, ist die Lungenfunktion ein Parameter, den Sie nicht wirklich valide auswerten können. Wir haben in der placebokontrollierten Studie die Patienten im Alter von zwei bis fünf Jahren eingeschlossen. Wir brauchen einen Vormittag, um bei diesen Kindern eine Lungenfunktion valide zu erfassen; sie brauchen sehr viele Versuche. Aus diesem Grund gab es das MRT als primären Endpunkt. Das hat seine Rechtfertigung durch den Mangel an Kooperation; denn darüber können Sie Ergebnisse erheben, die von der Kooperation unabhängig sind. Das macht diese Altersgruppe in klinischen Studien sehr schwierig; das hat

Herr Patchev bereits ausgeführt. Wir Kinderärzte sind aber sehr dafür, zu versuchen, Parameter zu erheben. Aber man muss Parameter erheben, die sich in dieser Altersgruppe erheben lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Dittrich. – Frau Teupen von der PatV, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hätten eine Frage an die klinischen Experten, wie sie den Lung Clearance Index einschätzen. Es wurde gerade schon gesagt, er ist schwer zu erheben. Aber in der Studie wurde er erhoben. Können Sie die Bedeutung dieses Endpunktes darlegen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte das? – Frau Dr. Stahl, bitte.

Frau Dr. Stahl (AGAM, FGM und GPP): Ich kann gerne etwas zum LCI erzählen. Das ist mein Forschungsschwerpunkt. Ich beschäftige mich seit zehn Jahren tagtäglich mit dieser Lungenfunktionsmethode und habe dazu beigetragen, sie in Deutschland an verschiedenen CF-Zentren zu etablieren, und gezeigt, dass sie mit den Einschränkungen, die Frau Dittrich genannt hat, multizentrisch durchführbar ist. Ich sage es vorneweg: Ich war diejenige, die die MBBs in dieser Studie ausgewertet hat. Das habe ich als Interessenkonflikt angegeben. Daher kann ich aber sagen, dass es in dieser Studie gelungen ist, bei nahezu allen Patienten zu allen Visiten die Lungenfunktion zu erfassen, mit dem von Frau Dittrich beschriebenen Aufwand, und dabei qualitativ hochwertige Messungen zu erhalten. – Das zur Qualität der Messungen.

Der LCI selbst ist ein sehr empfindsamer Parameter, der frühzeitig anzeigen kann, dass es in der Lunge von Menschen mit Mukoviszidose Probleme im Sinne von mucusbelegten Atemwegen gibt, und der sehr empfindlich auf Therapieänderungen reagiert, was durch verschiedene Therapiestudien, in denen er als Endpunkt eingesetzt wurde, belegt werden konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Stahl. – Frau Teupen?

(Frau Teupen: Ja, vielen Dank!)

Frau Bickel.

Frau Bickel: Einen schönen guten Tag! Ich habe eine Frage an die Kliniker. Der pharmazeutische Unternehmer hat eben ausgeführt, dass es bei der F508del-Mutation, die homozygot ist, wichtig ist, frühzeitig zu therapieren. Ich fände es wichtig, wenn Sie das bestätigen. Es gibt Unterschiede – das haben wir in diversen Anhörungen gelernt –, was Mutationen angeht. Da möchte ich gerne Ihr Votum hören, ob Sie genauso einschätzen, dass man so früh wie möglich therapieren sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Dittrich, bitte.

Frau Dr. Dittrich (AGAM, FGM und GPP): Sie haben völlig recht; das ist eine gute Frage, weil es bei der Mukoviszidose sehr unterschiedliche Verlaufsformen gibt. Die homozygote $\Delta F508$ -Mutation ist die häufigste in Deutschland. Sie ist ohne Frage eine schwere Mutation, die im Neugeborenen Screening obligat auffällt. Das Screening ist entwickelt worden, damit die Kinder mit klassischer Verlaufsform, mit früher Manifestation, mit Gedeihstörungen im ersten Lebensjahr detektiert werden. Dazu zählt diese homozygote Mutation ohne Frage. Das ist bei anderen Mutationen, die, wie Sie sagten, auch schon diskutiert worden sind, vielleicht eher fraglich, aber die homozygote $\Delta F508$ bringt obligat eine klassische Verlaufsform mit sich, wo bereits im Säuglingsalter Symptome auftreten.

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

Frau Dr. Hammermann (AGAM, FGM und GPP): Ich komme von der GPP. Frau Dittrich hat schon alles gesagt. Ganz wichtig ist aber, hier darauf hinzuweisen, dass obligat die exokrine Pankreasinsuffizienz dazukommt. Das heißt, neben dem pulmonalen klassischen Verlauf der Mukoviszidose haben wir hier noch die gastrointestinale Symptomatik, die immer mit dabei ist und wo gerade die Vorteile bezüglich der Längen- und Gewichtsentwicklung bzw. des BMI

bzw. des Aufhaltens oder Verzögerns der fortschreitenden Pankreasinsuffizienz durch diese Therapiemöglichkeiten die Dinge sind, die wirklich besonders wertvoll sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Hammermann. – Frau Bickel, ist die Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja. – Ich habe eine weitere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben es hier mit Lumacaftor/Ivacaftor zu tun. Wenn ich mir all diese Präparate und wann welche Zulassungen kommen, ansehe, frage ich mich, ob das Kaftrio für dieses Anwendungsgebiet in Kürze zugelassen werden soll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der pU ist angesprochen. Frau Kräss.

Frau Dr. Kräss (Vertex): Das Ziel von Vertex ist, allen betroffenen Menschen mit CF eine kausale Therapie zu ermöglichen. Daher entwickeln wir unsere Therapien kontinuierlich weiter, ob das hin zu noch selteneren Mutationen oder aber auch wie im heutigen Fall zu jüngeren Patientenpopulationen geht. Kaftrio, das Sie angesprochen haben, wird seit Januar dieses Jahres für Patienten ab sechs Jahren eingesetzt. Die Therapie ist auch für Jüngere geplant. Das zeigt, die CFTR-Modulation wirkt bereits bei Säuglingen. Die aktuelle Zulassungserweiterung für Orkambi für die Zwei- bis Fünfjährigen ist die einzige für diese Altersgruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Kräss. – Frau Bickel, ist die Frage beantwortet? – Okay. – Dann hat sich Frau Afraz von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung gemeldet.

Frau Afraz: Ich habe eine Nachfrage an den pU bezüglich der Umsetzung der zVT in Form von BSC. Dem IQWiG fehlen konkret weitere Angaben, Details zur Therapieanpassung. Sie sind der Auffassung, dass BSC hinreichend umgesetzt wurde. Haben Sie weitere Details, die Sie nachreichen könnten? Wurde im Verlauf etwas angepasst und, wenn ja, warum? Haben Sie also Details, die Sie nachreichen könnten, dass man zu dem Schluss kommen könnte, man hätte hinreichende Angaben zu Therapieanpassungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Afraz. – Wer macht das? – Herr Dr. Patchev.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Was wir in allen unseren Studien erfassen, entspricht dem üblichen Standard, den man braucht, um zu verstehen, wie der Patient behandelt wird, und auch für die entsprechende Sicherheitsabschätzung. Die Frage ist eher, inwieweit es sinnvoll ist, sich diese Verläufe individualisiert anzuschauen. Wir haben, wie schon gesagt, vom G-BA eine qualitative Vorgabe hinsichtlich einer individualisierten Therapie, bestehend aus Mukolytika, hypertoner Kochsalzlösung, Antibiotika und anderen Medikamenten, sofern angezeigt. Nicht jedes Kind hat eine Aspergillose. Die Kinder, die eine Aspergillose entwickelt haben, haben ein Pilzmittel bekommen; man hat sie nicht zwei Jahre ohne gelassen. In einer Situation, in der die bestmögliche kausale Therapie zu diesem Zeitpunkt schon zugelassen war, zu dem die meisten Patienten noch gar nicht rekrutiert worden sind, ist es ethisch gar nicht vertretbar, zu sagen: Ich lasse die Patienten zwei Jahre lang unbehandelt laufen. Fragen nach der Frequenz oder nach der genauen Dosierung bei einer Population, wo ein Kind zwei Jahre alt ist und 8 kg wiegt und das andere fünf Jahre alt ist und vielleicht über 20 kg wiegt, würde zu unglaublich großem Rauschen führen. Was wir zeigen, ist, dass es qualitative Änderungen der Therapie – das haben wir im Dossier auch eingereicht –, sofern medizinisch angebracht und sinnvoll, alles, was indiziert war, gegeben hat. Wie schon gesagt, es ist das erste Mal, dass wir nach Frequenzen oder Posologien oder Wirkstärken gefragt werden. Das ist in den Rohdaten sicherlich irgendwo enthalten. Aber es ist sehr infrage zu stellen, ob das zu einer Steigerung der Aussagesicherheit beitragen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Patchev. – Frau Afraz, das nehmen wir so zur Kenntnis?

Frau Afraz: Das nehmen wir so zur Kenntnis. Das IQWiG kritisiert das in der Nutzenbewertung. Es wäre eine Chance, das darzustellen, wenn Sie sagen, dass Daten dazu vorhanden wären. – Ich sehe, dass sich noch jemand zu Wort meldet. So viel von mir. Danke schön.

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

Frau Dr. Stahl (AGAM, FGM und GPP): Ich wollte mich rückversichern. Die Daten, die ich gesehen habe, die der pharmazeutische Unternehmer eingereicht hat, waren, dass es insbesondere bei den Antibiotika Unterschiede gab, ob sie gegeben wurden oder nicht. Aber es ist aus klinischer Sicht in zwei Jahren Therapiedauer sehr normal, dass ein CF-Patient nicht kontinuierlich Antibiotika erhält. Man kann jedes Mal versuchen, nachzuvollziehen, warum das Antibiotikum genau gegeben wurde und warum damit aufgehört wurde. Aber das trägt nicht wesentlich zum Erkenntnisgewinn bei. Ich kann mich nicht genau erinnern, ob es noch um andere Medikamentengruppen ging. In meiner Erinnerung waren es vor allen Dingen die Antibiotika, wo das IQWiG eine Nachfrage hatte. Da möchte ich aus klinischer Sicht sagen: Es ist absolut normal, dass ein Patient nicht kontinuierlich über zwei Jahre das Antibiotikum am Stück nimmt, sondern indikationsbezogen ein Antibiotikum an- und wieder abgesetzt wird. Soweit ich mich erinnere, war die Durchführung der alterstypischen mukolytischen Inhalationstherapie mit Inhalation von hypertonem Kochsalz bei der absoluten Mehrheit der Patienten die ganze Zeit kontinuierlich vorhanden, was aus meiner Sicht die pulmonale BSC ist. Bei unter Fünfjährigen kommen Pulmozyme vereinzelt zum Einsatz, aber nur Off-Label als Mukolytikum. Ich wüsste nicht, wie man das detaillierter aufschlüsseln sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Stahl. – Frau Dittrich, bitte.

Frau Dr. Dittrich (AGAM, FGM und GPP): Grundsätzlich gehe ich davon aus – wir haben auch an dieser Studie teilgenommen –, dass diese Daten in den Rohdaten vorliegen; sie sind dokumentiert. Es handelt sich um ausgewählte Zentren, die in einem europäischen Studiennetzwerk miteinander verbunden sind, die leitliniengerecht arbeiten. Insofern kann ich mich Frau Stahl nur anschließen. Die Kinder werden die leitliniengerechte mukolytische Therapie bekommen haben, die als Standardtherapie typischerweise kaum verändert wird, und indikative Antibiotikatherapien. Das entspricht der Behandlung nach Leitlinie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dittrich. – Sonstige Ergänzungen dazu? – Frau Afraz, diese Aussage hilft Ihnen etwas?

Frau Afraz: Ich nehme mit, dass von klinischer Seite gesagt wurde, dass es schon plausibel ist, dass das korrekt gemacht worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich Frau Dr. Kräss oder wem auch immer die Möglichkeit geben, das, was wir in den letzten 39 Minuten erörtert haben, kurz wertend zusammenzufassen. Frau Kräss, bitte.

Frau Dr. Kräss (Vertex): Vielen Dank. – Vielen Dank, Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, für die heutige Diskussion. Ich möchte gerne kurz zusammenfassen, was wir gehört haben. Zu betonen ist: Die Erkrankung ist angeboren, sie ist lebensverkürzend und betrifft verschiedene Organe des Körpers. Das heißt, die körperlichen Funktionen der CF-Patienten sind bereits bei Säuglingen und im jüngsten Kindesalter eingeschränkt. Sie verschlechtern sich immer weiter. Folglich ist das mittlere Sterbealter dieser Patienten gegenüber der allgemeinen Bevölkerung deutlich verringert. Daher ist das Therapieziel: je früher, desto besser, um die Progression der Erkrankung zu bremsen. Da setzen die CFTR-Modulatoren sowie das Neugeborenencreening an. Lumacaftor/Ivacaftor ist seit 2015 auf dem Markt verfügbar und hat eindrücklich positive Ergebnisse sowohl hinsichtlich Wirksamkeit als auch Sicherheit gezeigt, und dies unabhängig von der Altersgruppe. Heute haben wir für die zwei- bis fünfjährigen Patienten gehört, dass die neu vorgelegten überzeugenden RCT-Daten mit patientenrelevanten Verbesserungen zum Beispiel beim Gedeihen sowie der weiterhin geltende Evidenztransfer den vorliegenden Zusatznutzen für Lumacaftor/Ivacaftor bestätigen.

Für die Versorgung konnte die Studie erfolgreich zeigen, wie hoch die Relevanz der Bildgebung sowie des LCI für die Verlaufsbeobachtung der Symptome in diesem jungen Alter ist.

Von daher sind wir davon überzeugt: Der Einsatz der CFTR-Modulatoren möglichst früh im Leben aller CF-Patienten kann die Progression bremsen und langfristig die Lebensqualität verbessern. Es muss auch weiterhin das Ziel für die CF-Kinder ab zwei Jahren sein, die Lebenserwartung zu verlängern. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Kräss, für diese kurze Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die uns unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Betrachtungen und Bewertungen einbeziehen. Ich wünsche den Stellungnehmern und den externen Sachverständigen einen schönen Resttag.

Damit können wir diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 12:41 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2018-B-269z Lumacaftor/Ivacaftor

Stand: Januar 2019

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

**Lumacaftor/Ivacaftor
Zur Behandlung der zystischen Fibrose (Patienten mit homozygoter *F508del*-Mutation)**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht II Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet</i>
2. 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)
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	Lumacaftor/Ivacaftor (<i>nAWG, Beschluss vom 02.08.2018</i>) Lumacaftor/Ivacaftor (<i>Beschluss vom 02.06.2016</i>) Ivacaftor (<i>nAWG, Beschluss vom 02.06.2016</i>) Ivacaftor (<i>nAWG, Beschluss vom 19.02.2015</i>) Ivacaftor (<i>Beschluss vom 07.02.2013</i>)
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lumacaftor/Ivacaftor R07AX30 Orkambi®	Lumacaftor/Ivacaftor ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 2 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-(<i>CFTR</i>)-Gen sind.
Pankreatin A09AA02 Generisch	Störungen der exokrinen Pankreasfunktion, die mit einer Maldigestion einhergehen. Bei Mukoviszidose zur Unterstützung der ungenügenden Funktion der Bauchspeicheldrüse. (Stand FI: August 2014)
Ceftazidim J01DD02 Generisch	Ceftazidim wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern inklusive Neugeborenen (von Geburt an) bei Infektionen die untenstehend aufgelistet sind. – Nosokomiale Pneumonie – Broncho-pulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose – Bakterielle Meningitis – Chronisch eitrige Otitis media – Maligne Otitis externa – Komplizierte Harnwegsinfektionen – Komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen – Komplizierte intraabdominale Infektionen – Knochen- und Gelenksinfektionen – Peritonitis assoziiert mit Dialyse bei CAPD-Patienten Behandlung von Patienten mit Bakteriämie im Zusammenhang oder bei vermutetem Zusammenhang mit einer der oben angeführten Infektionen. Ceftazidim kann zur Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber, aufgrund einer vermuteten bakteriellen Infektion, eingesetzt werden.

	Ceftazidim kann als perioperative Prophylaxe für Harnwegsinfekte bei Patienten, die sich einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP) unterziehen, verwendet werden. Bei der Wahl von Ceftazidim sollte sein antibakterielles Spektrum berücksichtigt werden, welches hauptsächlich auf aerobe Gramnegative Bakterien limitiert ist (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). Ceftazidim sollte gemeinsam mit anderen antibakteriellen Substanzen angewendet werden, wenn die mögliche Bandbreite der verursachenden Bakterien nicht vom Wirkspektrum von Ceftazidim abgedeckt wird. Offizielle Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Arzneimitteln sollten berücksichtigt werden. (Stand FI: August 2015)
Aztreonam¹ J01DF01 Cayston®	Aztreonam wird angewendet zur suppressiven Behandlung chronischer Lungeninfektionen durch Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit Mukoviszidose (zystischer Fibrose, CF) ab einem Alter von 6 Jahren. Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. (Stand FI: Mai 2018)
Tobramycin¹ J01GB01 Generisch	Tobramycin Lösung für einen Vernebler wird zur langfristigen Behandlung einer chronischen Infektion der Lunge mit Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit Mukoviszidose ab sechs Jahren angewendet. Es sollten die offiziellen Richtlinien über die geeignete Anwendung von antibakteriellen Wirkstoffen berücksichtigt werden. Tobramycin Lösung für einen Vernebler ist zur Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren angezeigt. (Stand FI: Oktober 2018)
Ciprofloxacin J01MA02 Generisch	Ciprofloxacin ist indiziert für die Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Vor Beginn der Behandlung müssen die vorliegenden Informationen zu Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin besonders berücksichtigt werden. Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden <u>Erwachsene</u> Untere Atemwegsinfektionen verursacht durch Gramnegative Bakterien — Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose oder bei Bronchiektasien <u>Kinder und Jugendliche:</u> Durch Pseudomonas aeruginosa verursachte bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose Ciprofloxacin kann auch zur Behandlung von schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden, wenn dies als notwendig angesehen wird. Die Behandlung sollte nur von einem in der Behandlung von zystischer Fibrose und/oder von schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen erfahrenen Arzt initiiert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (Stand FI: November 2015)
Levofloxacin¹ J01MA12	Levofloxacin ist zur Behandlung von chronischen Infektionen der Lunge durch Pseudomonas aeruginosa bei erwachsenen Patienten mit zystischer Fibrose (cystic fibrosis [CF], Mukoviszidose) angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

¹ nicht zugelassen zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 2 Jahren

Generisch	Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. (Stand FI: Oktober 2018)
Colistimethat J01XB01 generisch	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). Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten. (Stand FI: April 2017)
Dornase alfa ¹ R05CB13 Pulmozyme®	Dornase alfa ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Patienten, die älter als 5 Jahre sind und deren forcierte Vitalkapazität (FVC) mehr als 40 % des Normalwertes beträgt. (Stand FI: April 2017)
Mannitol ¹ R05CB16 Bronchitol®	Mannitol wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Erwachsenen ab 18 Jahren zusätzlich zum besten Therapiestandard. (Stand FI: Januar 2017)
Meronem J01D H02 Meronem®	Meronem ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 3 Monaten (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1): - Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose [...] Für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten die offiziellen Leitlinien beachtet werden. (Stand FI: Oktober 2018)
Ivacaftor ¹ R07AX02 Kalydeco®	Ivacaftor-Tabletten sind angezeigt zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Ivacaftor 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). Ivacaftor-Tabletten werden ferner angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg-Tabletten zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation sind oder heterozygot für die <i>F508del</i> -Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen 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> . (Stand FI: Oktober 2018)
Ivacaftor/Tezacaftor ¹ R07AX31 Symkevi®	Ivacaftor/Tezacaftor wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die <i>F508del</i> -Mutation sind oder heterozygot für die <i>F508del</i> -Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-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> .

	(Stand FI: Oktober 2018)
--	--------------------------

Quellen: AMIS, Fachinformationen (Stand Januar 2019)

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2018-B-269z (Lumacaftor/Ivacaftor)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. Januar 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	10
3.3 Systematische Reviews	39
3.4 Leitlinien	39
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	51
Referenzen	52

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 bei Patienten ab 2 Jahren

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. Insgesamt ergab dies 24 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

G-BA, 2018 [11].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

G-BA, 2016 [13].

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

Anwendungsgebiet

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

Vergleichstherapie

Best supportive care (BSC)

Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

G-BA, 2016 [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 2. Juni 2016 - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 2 bis einschließlich 5 Jahre, ab 18 Jahren mit der R117H-Mutation im CFTR-Gen)

Anwendungsgebiet

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

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens

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

Ausmaß des Zusatznutzens: Nicht quantifizierbar

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

Ausmaß des Zusatznutzens: Gering

G-BA, 2015 [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 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 [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 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 [3].

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 Tumorerkrankungen, 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 [8].

Siehe auch [5,6,9]

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 [4].

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

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

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

G-BA, 2016 [7].

Siehe auch [10]

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 [24].

Dornase alfa for cystic fibrosis

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Children and adults, of any age, with CF

Intervention:

- Dornase alfa

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Relevant trials were identified from the Group's Cystic Fibrosis Trials Register (compiled from electronic searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (updated each new issue of the Cochrane Library), weekly searches of MEDLINE, a search of Embase to 1995 and the prospective 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 1985a	?	?	+	+	+	+
Suri 2001	+	+	-	+	+	+
Wilmott 1996	?	?	+	+	?	?

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

Studienergebnisse:

Dornase alfa vs placebo or no treatment

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

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dornase alfa vs hypertonic saline

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

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

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

Dornase alfa vs Mannitol

Dornase alfa compared with mannitol for cystic fibrosis

Patient or population: Children with cystic fibrosis

Settings: Outpatients

Intervention: Dornase alfa

Comparison: Mannitol

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

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

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

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

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

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

Dornase alfa vs Dornase alfa and Mannitol

Dornase alfa compared with dornase alfa and mannitol for cystic fibrosis

Patient or population: Children with cystic fibrosis

Settings: Outpatients

Intervention: Dornase alfa

Comparison: Dornase alfa and Mannitol

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Dornase alfa and man- nitol	Dornase alfa				
Mean absolute change in FEV ₁ (L) at 3 months	See comment	See comment	MD 0.10 (-0.06 to 0.25)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design
Change in quality of life - CFQ-R at 3 months	See comment	See comment	MD 10.61 (0.27 to 20.95)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design
Number of people experiencing exacerbations at 3 months	261 per 1000	143 per 1000 (41 to 501)	RR 0.55 (0.16 to 1.92)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	RR <1 indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design

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

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

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

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

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

Fazit der Autoren

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

Nevitt SJ et al., 2018 [18].

Inhaled mannitol for cystic fibrosis

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Adults and children with CF

Intervention:

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

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of bias tool

Ergebnisse

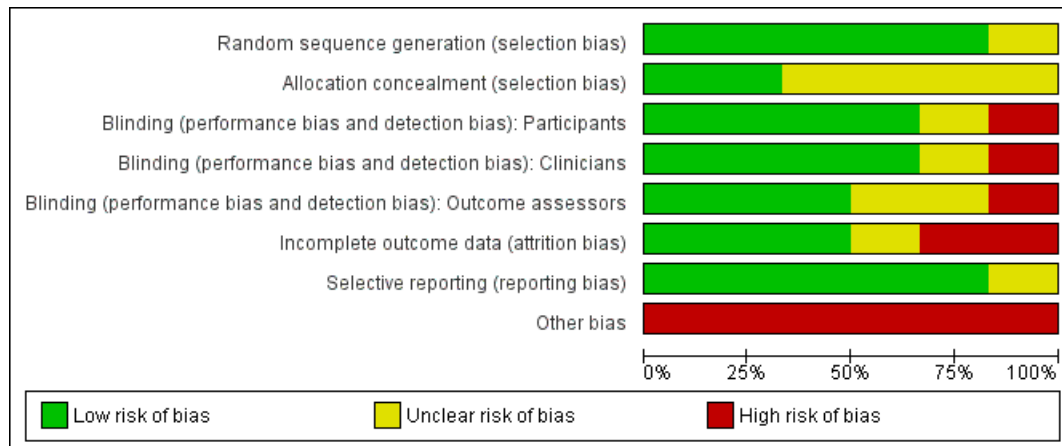
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs

Charakteristika der Population:

- Alter: 6-55 Jahre

Qualität der Studien:



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

Studienergebnisse:

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

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

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

¹ For lung function outcomes, the basis for the **assumed risk** is the range of mean values in the control group and the **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Pulmonary exacerbations: no significant difference

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

Inhaled mannitol plus dornase alfa compared with dornase alfa for CF						
Patient or population: children and young people with cystic fibrosis Settings: outpatients Intervention: inhaled mannitol plus dornase alfa Comparison: dornase alfa						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Dornase alfa	Inhaled mannitol plus dornase alfa				
HRQoL - all domains (change from baseline) Scale: age-appropriate versions of the CFQ-R questionnaire Follow-up: up to 3 months	No significant differences were found between treatment groups for any domains of the CFQ-R		NA	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ very low ^{1,2,3}	
Lung function: FEV₁ mL (percentage change from baseline) Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 84 (273) mL	The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was -31 (306) mL	MD -4.30% (95% CI: -14.10% to 5.50%).	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ very low ^{1,2}	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*
Adverse events relating to treatment Scale: mild, moderate, severe and total Follow-up: up to 3 months	CF exacerbation was the most commonly reported adverse event (5% of participants)	Cough and CF exacerbation were the most commonly reported adverse events (9% and 30% of participants respectively)	See comment.	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ very low ^{1,2}	Frequencies of adverse events according to severity only were reported, a statistical comparison was not made
* The basis of the assumed risk and the corresponding risk is described in the comments. For lung function outcomes, absolute data was not presented in a format which could be analysed due to the cross-over design of the study, therefore only analyses of percentage change from baseline were included in this review CF: cystic fibrosis; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version; CI: confidence interval; FEV ₂₅₋₇₅ : mid-expiratory flow; FEV ₁ : forced expiratory volume at one second; FVC: forced vital capacity; HRQoL: health-related quality of life; MD: mean difference; NA: not applicable; SD: standard deviation.						
GRADE Working Group grades of evidence High quality: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: we are very uncertain about the estimate.						

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

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

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

- Pulmonary exacerbations: no significant difference

Fazit der Autoren

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

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

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

Southern KW et al., 2018 [22].

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

Fragestellung

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

MethodikPopulation:

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

Intervention:

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

Komparator:

- placebo or another intervention

Endpunkte:

- primäre Endpunkte:
 - Survival
 - Quality of life (QoL)
 - Physiological measures of lung function
- sekundäre Endpunkte:
 - Adverse effects
 - Extra courses of antibiotics
 - 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 - Ergebnisse zu diesem Vergleich wurden nicht extrahiert
- Two studies have evaluated tezacaftor-ivacaftor combination therapy (Donaldson 2018; Taylor-Cousar 2017).

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

Lumacaftor vs placebo

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

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

Tezacaftor plus Ivacaftor compared with placebo or ivacaftor alone

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

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

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

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

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

Kommentare zum Review

Mutationsstatus in einigen der eingeschlossenen Studien ist nicht F508del homozygot

Wark P et al., 2018 [23].

Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

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

Endpunkte:

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

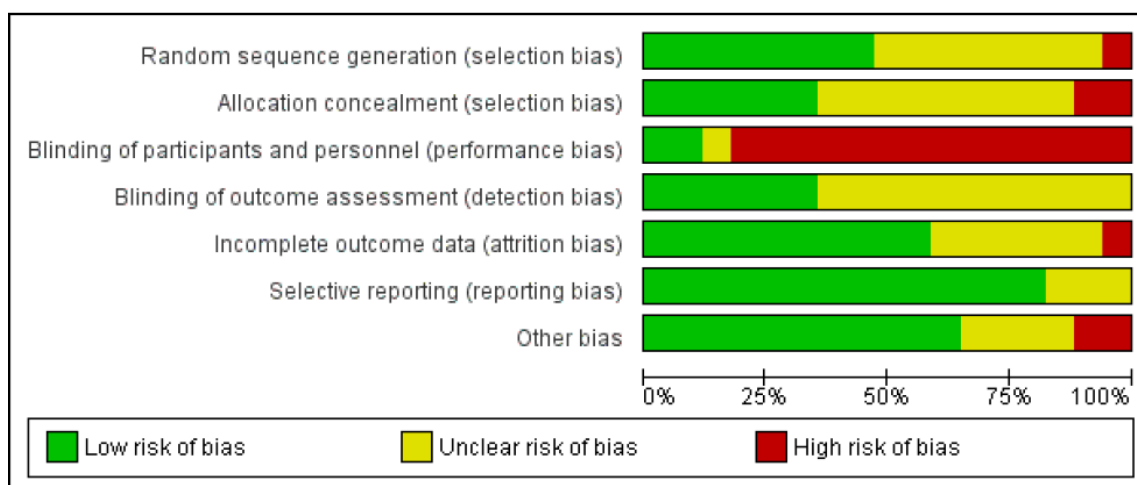
- 17 trials (966 participants)

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)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Isotonic saline	Hypertonic saline 3% to 7%			
Mortality	Outcome not reported.		NA	NA	NA

FEV₁ (% predicted) change from baseline, short term Follow-up: 4 weeks	The mean change in FEV ₁ (% predicted) was ranged from -1.42 to 2.8 in the isotonic saline groups	The mean change in FEV ₁ (%predicted) was 3.44 higher (0.67 higher to 6.21 higher) in the hypertonic saline group	NA	225 (3 trials) ¹	⊕○○○ very low ^{2,4,5,6}	
FEV₁ (% predicted) change from baseline, long term Follow-up: 48 weeks	The mean change in FEV ₁ (%predicted) was 2.44 in the isotonic saline group.	The mean change in FEV ₁ (%predicted) was 2.31 higher (2.72 lower to 7.34 higher) in the hypertonic saline group	NA	134 (1 trial)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	The included trial also measured change in FEV ₁ (%predicted) at: 12 weeks, MD 4.10 (95% CI -0.08 to 8.28); 24 weeks, MD 5.37 (95% CI 1.03 to 9.71); and 36 weeks, MD 3.63 (95% CI -1.56 to 8.82)
Pulmonary exacerbations Follow-up: up to 48 weeks	One trial showed that there were fewer exacerbations per year requiring intravenous antibiotic therapy in the hypertonic saline group than in the isotonic saline group and that the interval during which participants remained free of exacerbations was also significantly longer in the hypertonic saline group The second trial found no significant differences in the mean number of exacerbations per year There was no difference reported in hospitalisation rates between the hypertonic saline group and the controls		NA	415 (2 trials)	⊕⊕○○ low ^{2,8}	
Adverse events Follow up: up to 48 weeks	There were no significant difference between treatment groups in adverse events including cough, chest tightness, pharyngitis, haemoptysis, sinusitis, sneezing, tonsillitis and vomiting		NA	589 (6 trials) ⁹	⊕○○○ very low ^{2,4,5}	

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

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Measures of exercise capacity

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

- Measures of QoL and symptom scores

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

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

Hypertonic saline compared with rhDNase with for cystic fibrosis

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

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

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

Hypertonic saline compared with mannitol for cystic fibrosis

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

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

- no difference between groups in symptoms (cough)

Fazit der Autoren

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

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

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

Smith S et al., 2018 [20].

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

Fragestellung

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

MethodikPopulation:

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

Intervention:

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

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Settings: outpatients

Intervention: colistimethate dry powder for inhalation (one 1.6625 MU capsule twice daily for 24 weeks)

Comparison: TIS (3 cycles of 28-days of TIS (300 mg/5 mL) twice daily followed by a 28-day off period)

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	Colistimethate dry powder for inhalation (Colobreathe®)				
FEV₁ (% predicted): mean change from baseline Follow-up: 24 weeks	Adjusted mean difference between the groups (ITT population LOCF) for the change in FEV ₁ % predicted, MD -0.98% (95% CI -2.74% to 0.86%). There was no significant difference between the 2 groups for this outcome		NA	374 (1)	⊕⊕○○ low ^{1,2}	The data were not normally distributed and were analysed using log-transformation analysis. We have reported the results directly from the paper
Pulmonary exacerbations: number of pulmonary exacerbations Follow-up: 24 weeks	262 per 1000	312 per 1000 (225 to 430 per 1000)	RR 1.19 (0.86 to 1.64)	374 (1)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
Quality of life: adjusted mean change in CFQ-R score at the end of treatment Follow-up: 24 weeks	The adjusted mean changes at the end of the trial favoured the Colobreathe® group in terms of treatment burden (P = 0.091). This difference was significant at Week 4 (P < 0.001).		NA	374 (1)	⊕⊕○○ low ^{1,3}	The trial was not powered to detect differences in overall quality of life. Results reported directly from paper.
Survival: number of deaths Follow-up: over 3 months and up to 12 months	10 per 1000	2 per 1000 (0 to 43 per 1000)	RR 0.21 (0.01 to 4.32)	374 (1)	⊕⊕○○ low ^{1,4}	
Antibiotic resistance: change in mean MIC ₅₀ and MIC ₉₀ at the end of the trial Follow-up: 24 weeks	The mean MIC ₅₀ (breakpoint of ≥ 8 mg/L) changed in the TIS group by 0.5 compared to 0.0 in the Colobreathe® group. The mean MIC ₉₀ (breakpoint of ≥ 8 mg/L) changed in the both groups by 4.0		NA	374 (1)	⊕⊕○○ low ^{1,3}	
Adverse events: number of treatment related adverse events. Follow-up: 24 weeks	466 per 1000	820 per 1000 (699 to 969 per 1000)	RR 1.76 (1.50 to 2.08)	379 (1)	⊕⊕○○ low ^{1,4}	Treatment-related adverse events were significantly lower in the TIS group than the Colobreathe® group P < 0.0001

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

CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume at 1 second; FVC: forced vital capacity; ITT: intention-to-treat; LOCF: last observation carried forward; MIC: minimum inhibitory concentration; *P. aeruginosa*: *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 an unclear or high risk of bias across four out of the seven domains, particularly randomisation, allocation concealment and participant blinding.

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

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

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

Tobramycin vs Aztreonam

TIS compared with AZLI for long-term therapy in CF						
Patient population: children and adults with CF and <i>P. aeruginosa</i> Settings: outpatients Intervention: AZLI 75 mg 3 times daily Comparison: TIS 300 mg twice-daily						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	AZLI				
FEV₁ (% predicted): mean relative change from baseline averaged across 3 cycles Follow-up: 24 weeks	The MD between groups was -3.40 (95% CI -6.63 to -0.17), favouring AZLI		NA	268 (1)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
Pulmonary exacerbations: need for additional antibiotics. Follow-up: 24 weeks	576 per 1000	380 per 1000 (294 to 495 per 1000)	RR 0.66 (0.51 to 0.86)	268 (1)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
Quality of life: mean change from baseline in CFQ-R respiratory symptom scale averaged across 3 cycles Follow-up: 24 weeks	The mean (SD) change in CFQ-R score was 2.2 (17.7) in the TIS group. The mean change in CFQ-R score in the AZLI group was 4.10 points higher (0.06 points lower to 8.26 points higher).		NA	268 (1)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
Survival Follow-up: 24 weeks	See comments.			268 (1)	⊕⊕○○ low ^{1,2}	2 participants died during the trial, but neither were related to treatment and the treatment group was not specified
Antibiotic resistance: change from baseline in <i>P. aeruginosa</i> CFU/g of sputum at week 24 Follow-up: 24 weeks	The mean (SD) change in log ₁₀ CFU/g was -0.32 (1.87) in the TIS group. The mean change in log ₁₀ CFU/g in the AZLI group was 0.23 lower (0.76 lower to 0.3 log ₁₀ CFU/g higher).		NA	268 (1)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
Adverse events: number of treatment-related adverse events Follow-up: 24 weeks	129 per 1000	228 per 1000 (133 to 392 per 1000)	RR 1.77 (1.03 to 3.04)	268 (1)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	Whilst treatment-related events were significantly more likely in the AZLI treated group $P < 0.04$, the difference in serious adverse events (also more likely in the AZLI group) did not quite reach significance. No significant difference was reported for any other reported adverse event

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

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

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

2. Downgraded once due to imprecision from low event rates.

Levofloxacin vs. Tobramycin

LIS compared with TIS for long-term therapy in CF

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

Settings: outpatients

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

Comparison: TIS 300 mg/5 mL twice daily

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

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

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

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

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

Fazit der Autoren

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

Somaraju UR et al., 2016 [21].

Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis.

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

- placebo or other PERT preparations

Endpunkte:

- primäre Endpunkte:
 - Changes in nutritional status
- sekundäre Endpunkte:
 - Bowel symptoms,
 - Days in hospital,
 - QoL,
 - Number of times vitamin deficiency diagnosed,
 - Adverse events,
 - Fecal fat excretion (FFE),
 - 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 [19].

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

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

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

- GRADE-System

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

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

Sonstige methodische Hinweise

- Keine Gültigkeit bzw. Updateprozess beschrieben

Empfehlung

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

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

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

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

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

Cystic Fibrosis: diagnosis and management

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

- GRADE

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

GoR

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

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 [16].

Cystic Fibrosis Foundation

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

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche in Medline in 2014 (keine exakte Angabe)

LoE

- nicht bewertet

GoR

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

Sonstige methodische Hinweise

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

Empfehlungen

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

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

Bronchodilators

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

Hypertonic Saline

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

Dornase Alfa

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

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

Systemic and Inhaled Corticosteroids

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

Ibuprofen

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

Azithromycin

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

Referenzen aus Leitlinien

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

79. Shah PL, Conway S, Scott SF, et al. A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4-year period. *Respiration*. 2001;68(2):160–164.
80. Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, et al; Investigators of the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36(5):427–432.
81. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, et al; 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])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 06.12.2018

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

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie: zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsaußchluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 13.12.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-507/AM-RL-I-OTC-2018-11-09.pdf>.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse von sonstigen Produkten [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 13.12.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-466/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2017-11-04.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage 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.
4. **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.
5. **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.
6. **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_Ernraehrungstherapie_BAnz.pdf.
7. **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.

8. **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.
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; 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.
10. **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.
11. **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.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. 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.
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 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.

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 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.
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 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.
16. **Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME, et al.** Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 2016;137(4):e20151784.
17. **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>.
18. **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>.
19. **Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, et al.** Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15(3):271-280.
20. **Smith S, Rowbotham 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>.
21. **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>.
22. **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>.
23. **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>.
24. **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>.