Gemeinsamer Bundesausschuss

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):

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Vom 4. August 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 ... 23

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 23

B. Bewertungsverfahren ... 28

1. Bewertungsgrundlagen ... 28
2. Bewertungsentscheidung ... 28

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 28

2.2 Nutzenbewertung ... 28

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 29

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 30
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 34
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 35
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 35
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 37

5.1 Stellungnahme Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH ... 37

5.2 Stellungnahme Universitätsklinikum Essen Priv.-Doz. Dr. med. Florian Stehling ... 94

5.3 Stellungnahme BIO Deutschland e.V. 98
5.4 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. 107
5.5 Stellungnahme AbbVie GmbH & Co. KG 117
5.6 Stellungnahme Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V. (AGAM), der Forschungsgemeinschaft im Mukoviszidose e.V. (FGM) sowie der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP) 127
5.7 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 155

D. Anlagen 160

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 160
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 175

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 die folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Die Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio) wurde am 15. September 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Kaftrio ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

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

Am 7. Januar 2022 hat Kaftrio die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der

Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 3. Februar 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zur Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor mit dem neuen Anwendungsgebiet (Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)) eingereicht.Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Mai 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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio) gemäß Fachinformation

Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. August 2022):

Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor:

[1] Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Lumacaftor/Ivacaftor

oder

Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor

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 Therapie der CF sind folgende Arzneimittel zugelassen:

Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind“ sind CFTR-Modulatoren in folgenden Wirkstoffkombinationen zugelassen: Lumacaftor/Ivacaftor sowie Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor.

Zur symptomatischen Therapie der CF sind außerdem folgende Arzneimittel zugelassen: Aztreonam, Carbocistein[2], Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa, Meronem, Pankreatin, Tobramycin.

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung der CF grundsätzlich ernährungsbezogene Maßnahmen, die Unterstützung der Atemfunktion und Physiotherapie (i.S. der Heilmittel-RL) in Frage.

zu 3. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit Minimalfunktion tragen“ liegen Beschlüsse zu den Wirkstoffkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor vom 2. August 2018 sowie zu Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor vom 21. Mai 2021 vor.

[2] Derzeit außer Vertrieb

Für Jugendliche und Erwachsene ab einem Alter von 12 Jahren liegt für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor für die vorliegende Mutation ein Beschluss vom 18. Februar 2021 vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung. Für Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für eine F508del-Mutation sind, kommen die für diese Mutation zugelassenen Wirkstoffkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor gleichermaßen infrage und werden daher als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Den Patientinnen und Patienten sollte zusätzlich, sofern indiziert, eine symptomatische Therapie mit den oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung gestellt werden. 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 (Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion, z. B. durch Physiotherapie.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) wie folgt bewertet:

In Kombination mit Ivacaftor (IVA) liegt bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA zur Behandlung von Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, legt der pharmazeutische Unternehmer, aufgrund fehlender direkt vergleichender Daten, die einarmige offene Phase-III-Studie VX18-445-106 (nachfolgend 106) vor.

In der Studie 106 wurden Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Minimalfunktionsmutation aufweisen, eingeschlossen, je nach Teil der Studie unterschiedliche lang mit IVA/TEZ/ELX + IVA behandelt wurden (teil A: 15 Tage; Teil B: 24 Wochen). Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet

für die frühe Nutzenbewertung nur die Teilpopulation der homozygoten Kinder des Teil B der Studie.

Zusätzlich bezieht sich der pharmazeutische Unternehmer auf die Ergebnisse der bereits vom G-BA bewerteten Studie VX18-445-109[3] (nachfolgend 109) bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, und legt einen mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich zur RCT VX19-445-116[4] vor. Hierbei geht der pharmazeutische Unternehmer von einer Übertragbarkeit der alters- und mutationsübergreifenden Daten auf die hier zu betrachtende Patientenpopulation der Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren aus.

Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX19-445-107, einen nicht adjustierten, indirekten Vergleich einzelner Arme der Studie 106 mit IVA/TEZ/ELX + IVA zu den Studien VX15-661-113, VX13-809-011 und VX14-809-109 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ohne Brückenkomparator vor, welcher jedoch aufgrund unvollständigen und unzureichend aufgearbeiteten Angaben zur Vergleichbarkeit der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie der Ergebnisse nicht heran gezogen werden kann.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie 106 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen

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

In der Studie 106 traten keine pulmonalen Exazerbationen und keine Hospitalisierungen aufgrund pulmonaler Exazerbationen auf.

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

Beim CFQ-R handelt es sich um einen Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten (sog. „patient-reported outcome, PRO“) bzw. deren Beurteilung durch Eltern/Betreuer misst.

Der Endpunkt Symptomatik wurde in der Studie 106 mittels des krankheitsspezifischen, patientenberichteten CFQ-R (Patientenversion) für die Domänen Atmungssystem und gastrointestinale Domäne erhoben. Zusätzlich wurde die Eltern-/Betreuerversion erhoben.

Die Auswertung der Domänen des CFQ-R erfolgte in der Studie 106 als absolute Veränderung zu Woche 24.

forciertes exspiratorisches Ein-Sekunden-Volumen (FEV_1%)

Das forcierte Ein-Sekunden-Volumen (FEV_1), das als Anteil des forcierten Ein-Sekunden-Volumen am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV_1% dargestellt wird, wurde in den Studien 106 als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Es bestehen

[3] Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/584/

[4] Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ab 6 bis ≤ 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/793/

unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV_1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

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.

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 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.

In der Studie 106 wurde die absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Studienbeginn gemessen.

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 106 wurde die Veränderung des BMI sowie altersabhängigen des z-Scores von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen als Endpunkt erhoben.

Die eingeschlossenen Kinder wiesen bereits bei Beginn der Studie ein Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße auf, welches im Normbereich der gesunden Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts liegt (z-Score). Es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit das zunehmende Alter und die Entwicklung der Patienten das Ergebnis beeinflusst.

Schweißchloridkonzentration

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

In Studie 106 zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Schweißchloridkonzentration nach 24 Wochen.

<u>Lebensqualität</u>

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des krankheitsspezifischen, patientenberichteten CFQ-R (Patientenversion) erfasst und umfasst die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Körperbild, Essstörungen und Therapiebelastung. Zusätzlich wurden die Eltern-/Betreuerversion erfasst.

Die Auswertung der Domänen des CFQ-R erfolgte in der Studie 106 als absolute Veränderung zu Woche 24.

Nebenwirkungen

In der Studie 106 traten unerwünschte Ereignisse (UE) bei allen Kindern auf, schwerer UE (Grad 3 oder 4) erlitt eine Patientin bzw. ein Patient (3,5 %). Bei keinem der Kinder traten schwerwiegende UE (SUE) auf und keines brach die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX + IVA aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

Bewertung bezüglich einer Übertragung des Zusatznutzens

Obgleich die oben beschriebene Studie 106 aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, liefert sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens.

Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) zu IVA/TEZ/ELX (Kaftrio)[5] ist zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie 106 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von bereits zugelassenen Patientenpopulationen (Jugendliche ab 12 Jahren, Erwachsene) auf die 6 bis 11 Jahre alten Kinder, die homozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, herangezogen wurde.

Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit gleicher Mutation sind auch für den G-BA ausschlaggebend für einen Evidenztransfer.

Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbbare Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die hier relevante Patientenpopulation der 6 bis 11 Jahre alten Kinder mit denen der älteren Patientinnen und Patienten identisch.

Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. 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 IVA/TEZ/ELX + IVA-Arm stärker bei den Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren im Vergleich zu den Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ist sowohl für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren als auch für ältere Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren identisch (Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor). Insofern ist dadurch ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gegeben.

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.

[5] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_de.pdf

In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung bei vergleichbarer Pathophysiologie vorliegt, und unter Berücksichtigung der vorgelegten Daten der Studie 106 bei Kindern ab 6 bis 11 Jahren, die im Vergleich zu den bereits bewerteten Studie 109 bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren auf weitestgehend gleichgerichtete Effekte in der Wirksamkeit hinweisen, sowie angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird von einer Übertragbarkeit der positiven Effekte von IVA/TEZ/ELX + IVA ausgegangen.

In der Studie 109 wurde bei den älteren Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA abgeleitet. Hierbei wird insbesondere auf die Vorteile in den Endpunkten pulmonale Exazerbationen, den Domänen des CFQ-R zur Morbidität (Atmungssystem und Gewichtsprobleme) und den Domänen des CFQ-R zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Rollenfunktion, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung) abgestellt, in denen ein Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden konnte.

Fazit

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA von Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren auf Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe, angenommen wird.

Zusammengenommen ergibt sich für IVA/TEZ/ELX + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, auf Grundlage der Ergebnisse der Studie VX19-445-106 sowie der Ergebnisse der Studie VX18-445-109 bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für die Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Handelsname Kaftrio). Kaftrio wurde als Orphan Drug zugelassen, hat jedoch die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Wirkstoffkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt keine direkt vergleichenden Studien vor. Er legt die die einarmige offene Phase-III-Studie VX18-445-106 vor und überträgt zusätzlich die Ergebnisse der bereits vom G-BA bewerteten Studie VX18-445-109 bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der

F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, auf Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren.

Darüber hinaus legt er einen nicht adjustierten, indirekten Vergleich einzelner Studienarme sowie einen mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich vor, welche beide nicht zur Ableitung einen Zusatznutzens geeignet sind.

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA von Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen (Beschluss vom 18. Februar 2021) auf Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe, angenommen wird.

Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population lässt sich ein Anhaltspunkt auf 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 der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

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

Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8.000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen[6].

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 Patienten mit bestätigter homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen liegt bei 46,4 %[7] (3712 Patienten).
2. Der Anteil der Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 14,2 %[7] (527 Patienten).
3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,89 % ergeben sich 467 Patienten in der Zielpopulation.

[6] Mukoviszidose e.V. – Bundesverband Cystische Fibrose (CF) Webseite Mukoviszidose e.V. [letzter Zugriff 15.06.2022]
[7] Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2018. 2019 https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf [letzter Zugriff 15.06.2022]

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kaftrio (Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Juli 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor darf 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: 15. Juli 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. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

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 6-Jährigen beträgt 23,6 kg und von 11-Jährigen 42,1 kg. Für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor variiert die empfohlene Dosierung für Kinder in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Gemäß Fachinformation erhalten Kinder bis zu einem Körpergewicht von 30 kg 1 x täglich 2 Tabletten à 37,5 mg/ 25 mg/50 mg Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor sowie 1 x täglich 1 Tablette Ivacaftor à 75 mg. Ab einem Körpergewicht von 30 kg erhalten die Kinder 1 x täglich 2 Tabletten à 75 mg/ 50 mg/ 100 mg Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor sowie 1 x täglich 1 Tablette Ivacaftor à 150 mg.

Für Tezacaftor / Ivacaftor variiert die empfohlene Dosierung für Kinder in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Gemäß Fachinformation erhalten Kinder bis zu einem Körpergewicht von 30 kg 1 x täglich 1 Tablette Tezacaftor 50 mg/ Ivacaftor 75 mg sowie 1 x täglich 1 Tablette Ivacaftor à 75 mg. Ab einem Körpergewicht von 30 kg erhalten die Kinder 1 x täglich 1 Tablette Tezacaftor 100 mg/ Ivacaftor 150 mg sowie 1 x täglich 1 Tablette Ivacaftor à 150 mg.

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				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lumacaftor / Ivacaftor	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Tezacaftor / Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand-lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor/ Tezacaftor/ Elexacaftor	75 mg/ 50 mg/ 100 mg -	75 mg / 50 mg/ 100 mg -	2 x 37,5 mg/ 25 mg/ 50 mg -	365	730 x 37,5 mg/ 25 mg/ 50 mg -
	150 mg/ 100 mg/ 200 mg	150 mg/ 100 mg/ 200 mg	2 x 75 mg/ 50 mg/ 100 mg		730 x 75 mg/ 50 mg/ 100 mg
Ivacaftor	75 mg -	75 mg -	1 x 75 mg -	365	365 x 75 mg
	150 mg	150 mg	1 x 150 mg		365 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Lumacaftor / Ivacaftor	200 mg/ 250 mg	400 mg/ 500 mg	4 x 100 mg/ 125 mg	365	1460 x 100 mg/ 125 mg
Tezacaftor / Ivacaftor	50 mg/ 75 mg -	50 mg/ 75 mg -	1 x 50 mg/ 75 mg -	365	365 x 50 mg/ 75 mg -
	100 mg/ 150 mg	100mg/ 150 mg	1 x 100 mg/ 150 mg		365 x 100 mg/ 150 mg
Ivacaftor	75 mg -	75 mg -	1 x 75 mg -	365	365 x 75 mg -
	150 mg	150 mg	1 x 150 mg		365 x 150 mg

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					
Ivacaftor 37,5 mg/ Tezacaftor 25 mg/ Elexacaftor 50 mg	56 FTA	12 738,95 €	1,77 €	726,93 €	12 010,25 €
Ivacaftor 75 mg/ Tezacaftor 50 mg/ Elexacaftor 100 mg	56 FTA	12 738,95 €	1,77 €	726,93 €	12 010,25 €
Ivacaftor 75 mg	28 FTA	6 751,63 €	1,77 €	384,99 €	6 364,87 €
Ivacaftor 150 mg	56 FTA	13 492,83 €	1,77 €	769,98 €	12 721,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Lumacaftor / Ivacaftor	112 FTA	12 076,43 €	1,77 €	689,09 €	11 385,57 €
Tezacaftor 50 mg / Ivacaftor 75 mg	28 FTA	5 292,45 €	1,77 €	301,66 €	4 989,02 €
Tezacaftor 100 mg / Ivacaftor 150 mg	28 FTA	5 292,45 €	1,77 €	301,66 €	4 989,02 €
Ivacaftor 75 mg	28 FTA	6 751,63 €	1,77 €	384,99 €	6 364,87 €
Ivacaftor 150 mg	56 FTA	13 492,83 €	1,77 €	769,98 €	12 721,08 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 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 11. Januar 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 3. Februar 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 8. Februar 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Mai 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Mai 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Juni 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Juni 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 26. Juli 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. August 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2022	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	21. Juni 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	27. Juni 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung,
AG § 35a	6. Juli 2022 20. Juli 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. August 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. August 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

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)
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (homozygot bzgl. F508del-Mutation))

Vom 4. August 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. August 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 7. Juli 2022 (BAnz AT 09.08.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gemäß dem Beschluss vom 4. August 2022 (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)) nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Beschluss vom: 4. August 2022
In Kraft getreten am: 4. August 2022
BAnz AT 24.08.2022 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. Januar 2022):

Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. August 2022):

Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor:

Lumacaftor/Ivacaftor

oder

Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:[8]

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede, auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren
Morbidität	↑	Vorteile in den Endpunkten pulmonale Exazerbationen sowie den Domänen Atmungssystem und Gewichtsprobleme des CFQ-R unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in den Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Rollenfunktion, Therapiebelastung und subjektive Gesundheits-einschätzung des CFQ-R unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren
Nebenwirkungen	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede, auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patientinnen und Patienten ab 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

Studie VX18-445-106: einarmige Zulassungsstudie für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor und BSC (Kinder 6 bis 11 Jahre homozygot bzgl. F508del-Mutation)

Mortalität

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtmortalität	29	0 (0)

[8] Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Pulmonale Exazerbation	29	0 (0)
Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation	29	0 (0)

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	Mittlere Änderung Woche 24 MW (SD)
Lung Clearance Index ($LCI_{2,5}$)	25	10,26 (3,36)	9,27 (2,65)	-2,67 (2,32)
forciertes exspiratorisches Ein-Sekunden-Volumen (FEV_1%)	25	87,26 (18,31)	103,00 (10,76)	13,13 (10,76)
BMI ([kg/m^2], absolute Veränderung)	29	16,26 (1,61)	17,53 (1,80)	1,26 (0,85)
BMI (altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung)	29	-0,10 (0,61)	0,34 (0,52)	0,45 (0,35)
Schweißchloridkonzentration ([mmol/l], absolute Veränderung) *(ergänzend dargestellt)*	26	99,25 (10,79)	33,95 (15,82)	-67,85 (13,79)
Domänen zur Symptomatik des Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R) [Kinder-Version]				
Domäne Atmungssystem	28	81,85 (12,01)	92,22 (9,16)	10,00 (13,06)
Domäne gastrointestinale Symptome	28	75,00 (28,15)	93,33 (13,80)	15,56 (21,33)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	Mittlere Änderung Woche 24 MW (SD)
Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R [Kinder-Version]				
Domäne körperliches Wohlbefinden	28	85, 32 (16,44)	90,00 (13,15)	-0,74 (8,62)
Domäne Gefühlslage	28	76,34 (13,61)	86,39 (13,22)	5,28 (7,95)
Domäne Körperbild	28	88,10 (16,82)	97,78 (6,23)	2,96 (7,82)
Domäne Essstörungen	28	90,08 (15,81)	92,59 (10,84)	3,70 (17,65)
Domäne Therapiebelastung	28	73,02 (22,92)	86,67 (14,67)	5,93 (16,19)

Domäne soziale Einschränkung	28	67,18 (13,68)	57,56 (15,23)	-9,43 (18,97)

Nebenwirkungen

Endpunkt	**IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC**	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	29	29 (100)
Schwerwiegende UE (SUE)	29	0 (0)
Schwere UE (Grad 3 oder 4)	29	1 (3,5)
Abbruch wegen UE	29	0 (0)

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

Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

ca. 470 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 Kaftrio (Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Juli 2022):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	156 562,19 €
+ Ivacaftor	82 914,18 € - 82 970,63 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Gesamt:	239 476,37 € - 239 532,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tezacaftor/Ivacaftor	65 035,44 €
+ Ivacaftor	82 914,18 € - 82 970,63 €
Gesamt:	147 949,62 € - 148 006,07 €
oder	
Lumacaftor/Ivacaftor	148 419,04 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 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 4. August 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 4. August 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Mittwoch, 24. August 2022
BAnz AT 24.08.2022 B4

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (homozygot bzgl. F508del-Mutation))

Vom 4. August 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. August 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 7. Juli 2022 (BAnz AT 09.08.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gemäß dem Beschluss vom 4. August 2022 (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)) nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. Januar 2022):

Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. August 2022):

Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

   Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

   Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor:

   Lumacaftor/Ivacaftor

   oder

   Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor

   Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

   Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

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

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede, auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren
Morbidität	↑	Vorteile in den Endpunkten pulmonale Exazerbationen sowie den Domänen Atmungssystem und Gewichtsprobleme des CFQ-R unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in den Domänen körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Rollenfunktion, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung des CFQ-R unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren
Nebenwirkungen	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede, auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse bei Patientinnen und Patienten ab 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

Studie VX18-445-106: einarmige Zulassungsstudie für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor und BSC (Kinder 6 bis 11 Jahre homozygot bzgl. F508del-Mutation)

Mortalität

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Gesamtmortalität	29	0 (0)

Morbidität

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Pulmonale Exazerbation	29	0 (0)
Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbation	29	0 (0)

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	Mittlere Änderung Woche 24 MW (SD)
Lung Clearance Index ($LCI_{2,5}$)	25	10,26 (3,36)	9,27 (2,65)	−2,67 (2,32)
forciertes exspiratorisches Ein-Sekunden-Volumen (FEV_1 %)	25	87,26 (18,31)	103,00 (10,76)	13,13 (10,76)
BMI ([kg/m^2], absolute Veränderung)	29	16,26 (1,61)	17,53 (1,80)	1,26 (0,85)
BMI (altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung)	29	−0,10 (0,61)	0,34 (0,52)	0,45 (0,35)
Schweißchloridkonzentration ([mmol/l], absolute Veränderung) (ergänzend dargestellt)	26	99,25 (10,79)	33,95 (15,82)	−67,85 (13,79)
Domänen zur Symptomatik des Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised (CFQ-R) [Kinder-Version]				
Domäne Atmungssystem	28	81,85 (12,01)	92,22 (9,16)	10,00 (13,06)
Domäne gastrointestinale Symptome	28	75,00 (28,15)	93,33 (13,80)	15,56 (21,33)

[1] Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, sofern nicht anders indiziert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC			
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Woche 24 MW (SD)	Mittlere Änderung Woche 24 MW (SD)
Domänen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des CFQ-R [Kinder-Version]				
Domäne körperliches Wohlbefinden	28	85,32 (16,44)	90,00 (13,15)	−0,74 (8,62)
Domäne Gefühlslage	28	76,34 (13,61)	86,39 (13,22)	5,28 (7,95)
Domäne Körperbild	28	88,10 (16,82)	97,78 (6,23)	2,96 (7,82)
Domäne Essstörungen	28	90,08 (15,81)	92,59 (10,84)	3,70 (17,65)
Domäne Therapiebelastung	28	73,02 (22,92)	86,67 (14,67)	5,93 (16,19)
Domäne soziale Einschränkung	28	67,18 (13,68)	57,56 (15,23)	−9,43 (18,97)

Nebenwirkungen

Endpunkt	IVA/TEZ/ELX + IVA + BSC	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	29	29 (100)
Schwerwiegende UE (SUE)	29	0 (0)
Schwere UE (Grad 3 oder 4)	29	1 (3,5)
Abbruch wegen UE	29	0 (0)

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

   Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

   ca. 470 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 Kaftrio (Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Juli 2022):

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

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

4. Therapiekosten

   Jahrestherapiekosten:

   Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	156 562,19 €
+ Ivacaftor	82 914,18 € – 82 970,63 €
Gesamt:	239 476,37 € – 239 532,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Tezacaftor/Ivacaftor	65 035,44 €
+ Ivacaftor	82 914,18 € – 82 970,63 €
Gesamt:	147 949,62 € – 148 006,07 €
oder	
Lumacaftor/Ivacaftor	148 419,04 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 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 4. August 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 4. August 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 3. Februar 2022 ein Dossier zur Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Mai 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 Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis ≤ 11 Jahre (homozygot bzgl. F508del-Mutation))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor
- **Handelsname:** Kaftrio
- **Therapeutisches Gebiet:** Zystische Fibrose (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.05.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.06.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO
Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-02-15-D-774)

Modul 1
(pdf 1,16 MB)

Modul 2
(pdf 723,33 kB)

Modul 3B
(pdf 1,35 MB)

Modul 4B
(pdf 25,37 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(pdf 7,30 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fib

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ivacaftor Tezacaftor Elexacaftor (Kaftrio)

Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor:

- Lumacaftor/Ivacaftor

oder

- Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor

Stand der Information: Januar 2022

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.05.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(pdf 625,99 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.06.2022
- Mündliche Anhörung: 27.06.2022
  Bitte melden Sie sich bis zum 20.06.2022 **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 und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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 Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **07.06.2022** 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 - Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor - 2022-02-15-D-774*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 27.06.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.06.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

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

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.09.2020 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.09.2020 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.06.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.06.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.06.2021 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.02.2022 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)
Verfahren vom 15.02.2022 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)
Verfahren vom 15.02.2022 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)
Verfahren vom 15.02.2022 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. Juni 2022 um 12:00 Uhr

beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH	06.06.2022
PD Dr. Stehling, Mukoviszidosezentrum Universitätsklinikum Essen	30.05.2022
BIO Deutschland e. V.	01.06.2022
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	01.06.2022
Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich, PD Dr. Folke Brinkmann, PD Dr. Mirjam Stahl, Dr. Jutta Hammermann Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V. (AGAM), der Forschungsgemeinschaft im Mukoviszidose e.V. (FGM) sowie der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP)	07.06.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.06.2022

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 (Ireland) Ltd.						
Herr Spona	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr PD Dr. Patchev	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Heyne	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Petry	ja	ja	nein	nein	nein	ja
PD Dr. Stehling, Mukoviszidosezentrum; Universitätsklinikum Essen						
Herr PD Dr. Stehling	ja	ja	ja	ja	nein	nein
BIO Deutschland e. V.						
Frau Martin	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Kahnert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)						
Herr Dr. Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Boenisch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie GmbH &Co KG[9]						
Frau Dr. Dietz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Haberditzl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V. (AGAM), der Forschungsgemeinschaft im Mukoviszidose e.V. (FGM) sowie der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP)						
Frau Prof. Dr. Dittrich	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr PD Dr. Brinkmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

[9] Teilnehmer der gemeinsamen mündlichen Anhörung zu den Verfahren Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor sowie zu Ivacaftor jeweils AWG A bis E; schriftliche Stellungnahme nur für AWG B eingereicht

Frau PD Dr. Stahl	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Frau Dr. Hammermann	ja	ja	ja	ja	ja	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Datum	06. Juni 2022
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) in Kombination mit Ivacaftor (Kalydeco®) - Vorgangsnummern D-773, D-774, D-775, D-776 und D-777 und Ivacaftor (Kalydeco®) in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) - Vorgangsnummern D-793, D-794, D-795, D-796, und D-797 AWG A: Patienten mit F508del/MF-Mutation AWG B: Patienten mit hF508del-Mutation AWG C: Patienten mit F508del/Gating-Mutation AWG D: Patienten mit F508del/RF-Mutation AWG E: Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation
Stellungnahme von	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Verfahren des Arzneimittelregimes Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) zuzüglich Ivacaftor (Kalydeco®) bei Patienten mit zystischer Fibrose (CF) von 6 bis 11 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Darunter fallen folgende Verfahren: • Vorgangsnummern D-773 und D-793: Anwendungsgebiet (AWG) A: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen. • Vorgangsnummern D-774 und D-794: AWG B: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. • Vorgangsnummern D-775 und D-795: AWG C: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation aufweisen. • Vorgangsnummern D-776 und D-796: AWG D: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen. • Vorgangsnummern D-777 und D-797: AWG E: Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist. Das IQWiG hat für die Kombinationen Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor) je AWG inhaltlich identische Nutzenbewertungen vorgelegt. Separate Aspekte für eine Stellungnahme ergeben sich somit nicht. Im Folgenden wird daher als das zu bewertende Arzneimittel ausschließlich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) benannt, jedoch gelten alle Aussagen für beide zu bewertenden Arzneimittel und somit auch für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor). Im Rahmen der Stellungnahme möchte Vertex zu allgemeinen und spezifischen Punkten der Nutzenbewertung durch das IQWiG Stellung nehmen. Neben den allgemeinen Anmerkungen zu der Vorteilhaftigkeit eines frühestmöglichen Therapiestarts, der Übertragbarkeit von Studienergebnissen, Würdigung neuer Evidenz aus dem Versorgungsalltag sowie der Beachtung von Überlebenszeitanalysen möchte Vertex spezifisch auf folgende Punkte eingehen: • Zu AWG A: Ausmaß und Aussagewahrscheinlichkeit des Zusatznutzens unter Beachtung der Anmerkungen des IQWiG zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sowie der Patientenrelevanz der Endpunkte	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Zu AWG B: Anerkennung der im Dossier vorgelegten Evidenz auf Basis der mutations- sowie altersübergreifenden Übertragbarkeit von Studienergebnissen, der Zulassungsstudie sowie deren Verlängerungsstudie, einer fundierten Modellierung der Überlebenszeit sowie einem adjustierten mutationsübergreifenden und zweier weiterer indirekter Vergleiche unter Berücksichtigung beider zVT-Optionen • Zu AWG C-E: Anerkennung der im Dossier vorgelegten Evidenz auf Basis der Übertragbarkeit von Studienergebnissen	
Ein früher Therapiestart mit der bestmöglichen Therapie verbessert die Prognose der CF-Patienten Bei der vorliegenden Altersklasse von 6 bis 11 Jahren handelt es sich um Patienten, die in besonderem Maße von einer effizienten und frühen Therapie mit CFTR-Modulatoren profitieren. Die frühzeitige Behandlung kann dazu beitragen, die Lungenfunktion nachhaltig zu stabilisieren und Schäden an weiteren Organen zu verringern. So beginnt die Erkrankung der unteren Atemwege bei den Patienten meist direkt nach der Geburt (1). Die Sekretretention in den Atemwegen führt zu einer anhaltenden Beeinflussung der Lungenfunktion. Eine frühe Therapie kann helfen, die Lungenfunktion langfristig zu erhalten. Als erste Therapie, welche die Ursache der Erkrankung und nicht die Symptome behandelt, wurde 2012 Ivacaftor zugelassen. Entsprechend gibt es für die Behandlung mit Ivacaftor bereits aussagekräftige Auswertungen, die abhängig vom initialen Alter der Patienten die langfristigen Effekte der Therapie zeigen.	Die allgemeinen Ausführungen zum Krankheitsbild werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
So belegen Untersuchungen anhand des US-Registers CF Foundation Patient Registry (CFFPR) über einen Zeitraum von 5 Jahren, dass die Initiation einer Therapie mit Ivacaftor bei Patienten mit Gating-Mutationen im Alter von 6 bis 10 Jahren zu einem um durchschnittlich 6,3 Prozentpunkten höheren ppFEV1 führt als bei Patienten, die erst im Alter von 11 bis 15 Jahren mit der Therapie starten. Auch die Rate der pulmonalen Exazerbationen (PEx) war in der Altersgruppe der Patienten, die im Alter von 6 bis 10 Jahren mit der Therapie begonnen haben, gegenüber denjenigen, die diese im Alter von 11 bis 15 Jahren starteten, um 50% geringer. Die Ergebnisse zeigen, dass die Lungenfunktion bei einem frühen Therapiestart besser erhalten werden kann und unterstreichen die Bedeutung der frühen Behandlung mit effektiven Therapien (2). Es ist davon auszugehen, dass sich dieser Effekt auch bei den weiteren nun zugelassenen CFTR-Modulatoren wie Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zeigt. Darüber hinaus zeigen aktuelle Daten aus Deutschland, dass nicht nur der frühe Start einer Therapie mit CFTR-Modulatoren anhaltende Vorteile hinsichtlich der Krankheitssymptomatik bringt, sondern auch die Wahl der Therapie den späteren Krankheitsverlauf entscheidend beeinflussen kann. Anhand verschiedener Biomarker konnte gezeigt werden, dass die CFTR-Funktion in verschiedenen Organen unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei hF508del-Patienten auf ~40-50% des Wildtyp-Level verbessert werden kann. Unter der Therapie mit Tezacaftor/Ivacaftor bzw. Lumacaftor/Ivacaftor konnte die CFTR-Funktion nur auf ~10-15% bzw. 10-20% des Normallevels verbessert werden (3-5). Bei einer Erkrankung,	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
deren Pathogenese ausschließlich von der Funktion des CFTR Proteins abhängt, bedeutet die maximal mögliche Wiederherstellung der Funktion dieses Proteins zu einem möglichst frühen Zeitpunkt, dass die Progression der Erkrankung bestmöglich abgebremst werden kann und somit die Patienten möglichst lange möglichst gesund gehalten werden können. Zusammenfassend weisen die Ergebnisse aus den unterschiedlichen Studien darauf hin, dass besonders die jungen Patienten von einer frühen Behandlung mit der bestmöglichen Therapie nachhaltig und langfristig profitieren.	

Übertragbarkeit der Studienergebnisse *Mutationsübergreifende Übertragbarkeit* Für die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist grundsätzlich das Vorliegen mindestens einer F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen entscheidend, da das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation das molekulare „Target" der Tripel-Kombinationstherapie ist (6). Die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist somit weitgehend unabhängig von der Mutation auf dem zweiten Allel des CFTR-Gens, welches sich sowohl in der breiten Zulassung der Therapie widerspiegelt, als auch von klinischen Experten bestätigt wird (u. a. im Stellungnahmeprozess zur Tripel-Therapie für CF-Patienten ab 12 Jahren) (7). Die für AWG A identifizierte Evidenz umfasst eine 24-wöchige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vs. Placebo10 (Studie VX19-445-116, Patienten mit F508del/MF-Mutation). Die Gesamtschau der Daten zeigt eindrücklich, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einer F508del/MF-Mutation zu positiven, patientenrelevanten Effekten führt und deutliche, bisher nicht erreichte Vorteile gegenüber Placebo aufweist. Dies spiegelt sich auch in der Bewertung des IQWiG wider, das einen Zusatznutzen für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) sieht. Bei Patienten mit F508del/MF-Mutation spricht ausschließlich das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation auf die Therapie an; das Allel mit der MF Mutation bildet meist kein oder ein nicht funktionsfähiges Proteinprodukt (8, 9). Daher ist davon auszugehen, dass die in der RCT VX19-445-116 gezeigte Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten mit	Bewertung bezüglich einer Übertragung des Zusatznutzens Obgleich die oben beschriebene Studie 106 aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, liefert sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens. Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) zu IVA/TEZ/ELX (Kaftrio)[11] ist zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie 106 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von bereits zugelassenen Patientenpopulationen (Jugendliche ab 12 Jahren, Erwachsene) auf die 6 bis 11 Jahre alten Kinder, die homozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, herangezogen wurde. Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit gleicher Mutation sind auch für den G-BA ausschlaggebend für einen Evidenztransfer. Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbbare Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die hier relevante Patientenpopulation der 6 bis 11 Jahre alten Kinder mit denen der älteren Patientinnen und Patienten identisch. Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. 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

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einer F508del/MF-Mutation mindestens auch für die weiteren innerhalb des Dossiers dargestellten AWG (B-E) erreicht wird, da auch alle Patienten in den jeweiligen AWG eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Effektivität von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation wenigstens der Effektivität von Patienten mit F508del/MF-Mutation entspricht. *Altersübergreifende Übertragbarkeit* Anhand des Phase-III-Studienprogramms der CF-Patienten im Alter ab 12 Jahren (Studien VX17-445-102, VX17-445-103 und VX18-445-104) konnte zudem die Wirksamkeit bei Patienten mit F508del/MF-, hF508del-, F508del/Gating- sowie F508del/RF-Mutation gezeigt werden (6). Die Ergebnisse aus den unterschiedlichen Studien bestätigen auch in dieser Altersgruppe die Wirksamkeit der Therapie bei Vorliegen der F508del-Mutation auf einem Allel, unabhängig von der Mutation auf dem zweiten Allel. Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das Reflection Paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics der European Medicines Agency (EMA) (10)	der Symptome im IVA/TEZ/ELX + IVA-Arm stärker bei den Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren im Vergleich zu den Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ist sowohl für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren als auch für ältere Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren identisch (Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor). Insofern ist dadurch ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gegeben. Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt. In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung bei vergleichbarer Pathophysiologie vorliegt, und unter Berücksichtigung der vorgelegten Daten der Studie 106 bei Kindern ab 6 bis 11 Jahren, die im Vergleich zu den bereits bewerteten Studie 109 bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren auf

[10] Alle Patienten haben in der Studie eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von BSC erhalten. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde bei der Evidenzdarstellung nicht wiederholt auf die Umsetzung der BSC in den Behandlungsgruppen hingewiesen. Im Sinne einer übersichtlichen Darstellung wird die hier zu bewertende Tripel-Kombination als Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bezeichnet und die Komparatortherapie als Placebo.

[11] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_de.pdf

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Für eine Übertragbarkeit der Daten von CF-Patienten ab 12 Jahren auf Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren sprechen die nachfolgenden Argumente: • Es konnte eine konsistente Pharmakokinetik Exposition über die verschiedenen Genotypen hinweg in den Studien VX17-445-102 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit F508del/MF-Mutation), VX17-445-103 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit hF508del-Mutation) und VX18-445-104 (CF-Patienten ab 12 Jahren mit F508del/Gating-Mutation; Patienten mit F508del/RF-Mutation) gezeigt werden (6). • Es wurden robuste und klinisch relevante Wirksamkeitsdaten bei Patienten von 6 bis 11 Jahren mit entweder F508del/MF-Mutation oder hF508del-Mutation gezeigt, die konsistent zu den Wirksamkeitsdaten der Patienten ab 12 Jahren mit den gleichen Genotypen waren. • Zudem liegen bei jüngeren und älteren Patienten identische pathophysiologische Charakteristika vor, sodass zu erwarten ist, dass die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) über die Altersgruppen hinweg ähnlich ist. Auch der G-BA sieht bei jüngeren und älteren CF-Patienten identische pathophysiologische Charakteristika (11). Durch die breite Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten von 6 bis 11 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, bestätigt die EMA eine	weitestgehend gleichgerichtete Effekte in der Wirksamkeit hinweisen, sowie angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird von einer Übertragbarkeit der positiven Effekte von IVA/TEZ/ELX + IVA ausgegangen. In der Studie 109 wurde bei den älteren Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA abgeleitet. Hierbei wird insbesondere auf die Vorteile in den Endpunkten pulmonale Exazerbationen, den Domänen des CFQ-R zur Morbidität (Atmungssystem und Gewichtsprobleme) und den Domänen des CFQ-R zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Rollenfunktion, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung) abgestellt, in denen ein Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden konnte.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Übertragbarkeit der Evidenz sowohl alters- als auch mutations-übergreifend (6); im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in § 5 Abs. 5a der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankert (12). Zusammenfassend ist Vertex der Ansicht, dass aufgrund der Rationale des Wirkmechanismus sowie der vorliegenden Evidenz für CF-Patienten ab 12 Jahren für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) eine Extrapolation der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten auf Grundlage der vorhandenen Studien möglich ist und dass auf dieser Basis die Ableitung eines Zusatznutzens für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren vorgenommen werden kann.	
Würdigung neuer Evidenz aus dem Versorgungsalltag zur Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und zur Übertragung auf Patienten mit F508del/anderer bzw. unbekannter Mutation Vertex hat auf Grundlage von US-Registerdaten des CFFPR Langzeitdaten von Patienten mit CF aller Altersgruppen erhoben, die mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) behandelt wurden. Somit ist es möglich, die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auch im Versorgungsalltag zu beurteilen. Vertex hat aus diesen Daten eine spezifische Analyse für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren angefordert, die Daten decken den Zeitraum bis zum 31. Dezember 2020	Die Aussagen zum entsprechenden Verfahren werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Zusammenfassende Dokumentation des Verfahrens zur Patientengruppe mit entsprechender Mutation hingewiesen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und damit etwa ein Jahr unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab. Aufgrund der auch in den USA erst kürzlich erfolgten Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) in dieser Altersklasse ist die Anzahl der beobachteten Patienten im Vergleich zu älteren Patienten noch gering. Aus diesem Grund konnten nur Daten für die Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit F508del/MF-Mutation, hF508del-Mutation sowie Patienten mit F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation bereitgestellt werden. Die geringe Anzahl an Patienten mit F508del/Gating-Mutation und F508del/RF-Mutation erlaubte gemäß der Richtlinie zur Vertraulichkeit des Registers keine Auswertung für diese AWG (jeweils weniger als 5 Patienten). Bezüglich des FEV_1% zeigte sich bei allen drei ausgewerteten Mutationen hinsichtlich der Änderung zu Baseline (Beobachtungszeitraum: etwa ein Jahr) eine Verbesserung, wobei diese bei den Patienten mit F508del/MF-Mutation mit 12,50% am deutlichsten ausfiel. Bei Patienten mit hF508del-Mutation lag ebenfalls eine deutliche Verbesserung von 7,04% vor (13). Die im Dossier vorgelegten Studiendaten zu den Effekten von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf die Lungenfunktion werden somit bestätigt. Dies ist besonders bemerkenswert, da in der betrachteten Population der Patienten mit hF508del-Mutation der Großteil der Patienten eine Vorbehandlung mit den CFTR-Modulatoren Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) erhielten (14), sodass die erzielte Verbesserung auch in dieser Analyse als Verbesserung gegenüber der zVT interpretiert werden kann. Für Patienten mit einer F508del-Mutation und	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

anderer/unbekannter Mutation war eine Verbesserung von 3,33% gegenüber Baseline feststellbar, diese ist aber aufgrund der geringen beobachteten Patientenzahl von 10 Patienten (13) höchstwahrscheinlich verzerrt.

Auch für den BMI zeigten sich in dieser Real-World-Analyse mit den im Dossier dargestellten Studienergebnissen konsistente Verbesserungen in allen betrachteten AWG. Insbesondere zeigt sich eine Übereinstimmung der Effekte bei den Patienten mit einer F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation mit den Effekten bei Patienten mit einer F508del/MF-Mutation und hF508del-Mutation. Dies unterstützt die Übertragbarkeit der Evidenz von Patienten mit F508del/MF-Mutation auf ebendie Patienten mit anderer bzw. unbekannter Mutation auf dem zweiten Allel (13).

In Tabelle 1 und Tabelle 2 sind für die AWG Patienten mit F508del/MF-Mutation, Patienten mit hF508del-Mutation sowie Patienten mit einer F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation die mittleren Veränderungen des FEV_1% sowie des BMI 1 Jahr nach Beginn der Behandlung mit ELX/TEZ/IVA dargestellt.

Tabelle 1: Mittlere Veränderungen im FEV_1% 1 Jahr nach Beginn der Behandlung mit ELX/TEZ/IVA

	F508del/MF-Mutation	**hF508del-Mutation**	**F508del/andere, unbekannte Mutation**
Anzahl	68	77	10

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

FEV_1%-Änderung Mittelwert (s.d.)	12.50 (12.88)	7.04 (12.42)	3.33 (13.31)

Tabelle 2: Mittlere Veränderungen des BMI 1 Jahr nach Beginn der Behandlung mit ELX/TEZ/IVA

	F508del/MF-Mutation	**hF508del-Mutation**	**F508del/andere, unbekannte Mutation**
Anzahl	77	93	12
BMI-Änderung Mittelwert (s.d.)	0.81 (1.21)	0.67 (1.01)	0.76 (1.02)

Somit zeigen sich hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Lungenfunktion und BMI mit den im Dossier dargestellten Studienergebnissen konsistente Verbesserungen, welche nun auch für Patienten mit einer F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation dargestellt werden können. Aufgrund des Wirkmechanismus von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), für welchen das Vorliegen mindestens einer F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen entscheidend ist (vgl. Abschnitt Mutationsübergreifende

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Übertragbarkeit), sind für Patienten mit F508del/Gating-Mutation und F508del/RF-Mutation vergleichbare Effekte zu erwarten.	
Einschluss der Überlebenszeitanalysen Vertex hat für die AWG A-D im Dossier die Ergebnisse einer Überlebenszeit-Modellierung herangezogen, welche für die Kinder im Indikationsgebiet deutliche Vorteile in der Überlebenszeit bei lebenslanger Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei frühzeitigem Beginn ab dem sechsten Lebensjahr zeigen konnte. Dieser Überlebenszeitgewinn im Vergleich zur zVT wurde je nach AWG im Median mit 7,8-25,6 Lebensjahren (lebenslange Behandlung mit angenommener Therapiepersistenz von 100%) ermittelt (15). Dies stellt bezüglich der Prognose der Kinder im Indikationsgebiet eine in die Richtung eines dramatischen Behandlungseffekts weisende Verbesserung der Lebenserwartung dar. Das IQWiG hat diese Modellierung in seiner Nutzenbewertung weder mit einbezogen noch kommentiert. Vertex sieht die Überlebenszeit-Modellierung als geeignete Extrapolation zur Beurteilung der Mortalität in der vorliegenden Nutzenbewertung an. Das Modell wurde in den letzten Jahren mehrfach aktualisiert und analog für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), Lumacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor angewendet. Auch die zweifache Überprüfung des Regressionsmodells hat gezeigt, dass sowohl die Faktoren im Modell (die für die relevanten Behandlungseffekte	Die Aussagen zur Anwendungsgebiet übergreifenden Überlebenszeitanalyse werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
stehen) als auch die geschätzten dazugehörigen Regressionskoeffizienten über längere chronologische Zeiträume stabil bleiben (16, 17). Die gewählten Modelle wurden insgesamt mehrfach überprüft und deren sehr gute Anpassungen an reale Überlebenszeit-Daten bestätigt. Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Annahmen zu den Behandlungseffekten auf die Lebenszeit der Patienten besteht eine gewisse Unsicherheit, jedoch ist gegenwärtig noch keine längerfristige Aussage aus tatsächlichen Behandlungsdaten mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (im Vergleich zu weitgehend vergleichbaren Patienten unter der zVT) möglich. Die Größe des gezeigten Effektes der zu erwartenden Verlängerung der Überlebenszeit ist nach Auffassung von Vertex so ausgeprägt, dass hier die verbleibende Unsicherheit der Modellierung nicht den gesamten Effekt infrage stellen 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 (18). Auch diese Aussagen sowie die zahlreichen durchgeführten Sensitivitätsanalysen (16, 17) begrenzen also weiterhin die verbleibenden Unsicherheiten bezüglich der Ergebnisse dieser vorgelegten Überlebenszeit-Modellierung. Die vorgelegte Überlebenszeit-Modellierung kann dementsprechend als robust angesehen werden.	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16f, S. 19-21	**Betrifft: AWG A, Vorgangsnummern D-773 und D-793** Anmerkung: **Ausmaß des Zusatznutzen** Aufgrund der positiven Effekte für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen und für den Endpunkt Abdominalschmerz leitet das IQWiG einen Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Vertex vertritt den Standpunkt, dass aufgrund der hohen Qualität und des niedrigen Verzerrungspotentials in der RCT VX19-445-116 sowie der adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Ableitung eines Hinweises auf einen Zusatznutzens gerechtfertigt ist. Darüber hinaus sind die in der Studie betrachteten Endpunkte $LCI_{2,5}$, FEV_1%, BMI und BMI z-Score sowie der Schweißchloridkonzentration als patientenrelevant für die Indikation CF zu erachten. Aufgrund der überzeugenden, patientenrelevanten Ergebnisse kann demnach für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet werden. Vorgeschlagene Änderung:	Die Aussagen zum entsprechenden Verfahren werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Zusammenfassende Dokumentation des Verfahrens zur Patientengruppe mit entsprechender Mutation hingewiesen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vertex sieht aus den genannten Gründen die Ableitung eines Hinweises auf einen erheblichen Zusatznutzen weiterhin als gerechtfertigt an.	
S. 9-19	**Betrifft: AWG B, Vorgangsnummern D-774 und D-794** Anmerkung: **Anerkennung der vorgelegten Evidenz** *Evidenzgrundlage: Mutationsübergreifende Übertragbarkeit* Wie bereits im allgemeinen Abschnitt zu Mutationsübergreifende Übertragbarkeit erläutert, ist für die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) grundsätzlich das Vorliegen mindestens einer F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen entscheidend, da das Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation das molekulare „Target“ der Tripel-Kombinationstherapie ist (6). Für Kinder, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind, spricht auch das Proteinprodukt des zweiten CFTR-Allels vollumfänglich auf die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) an. Es kann dementsprechend von einer deutlich höheren Wirksamkeit der Tripel-Kombination bei Patienten mit hF508del-Mutation im Vergleich mit Kindern mit einer F508del/MF-Mutation (AWG A), bei denen das Proteinprodukt des MF-Allels nicht zur Wirksamkeit beiträgt, ausgegangen werden. Das IQWiG	Für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA zur Behandlung von Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, legt der pharmazeutische Unternehmer, aufgrund fehlender direkt vergleichender Daten, die einarmige offene Phase-III-Studie VX18-445-106 (nachfolgend 106) vor. In der Studie 106 wurden Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Minimalfunktionsmutation aufweisen, eingeschlossen, je nach Teil der Studie unterschiedliche lang mit IVA/TEZ/ELX + IVA behandelt wurden (teil A: 15 Tage; Teil B: 24 Wochen). Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet für die frühe Nutzenbewertung nur die

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	attestiert Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Kindern mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einer F508del/MF-Mutation einen beträchtlichen Zusatznuten. <u>*Evidenzgrundlage: Altersübergreifende Übertragbarkeit*</u> Für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) liegt für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, bereits ein bestätigter Zusatznutzen von erheblichen Ausmaß vor (19, 20). Die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Patienten auf Patienten von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ist aus den folgenden Gründen gegeben: 1. Der Wirkmechanismus muss identisch sein: Im Rahmen der Studie VX18-445-106 wurde in Teil A die Sicherheit und Pharmakokinetik von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) untersucht und für Patienten von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation oder F508del/MF-Mutation die adäquate, körpergewichtsangepasste Dosierung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gefunden. Es konnte	Teilpopulation der homozygoten Kinder des Teil B der Studie. Zusätzlich bezieht sich der pharmazeutische Unternehmer auf die Ergebnisse der bereits vom G-BA bewerteten Studie VX18-445-109[12] (nachfolgend 109) bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, und legt einen mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich zur RCT VX19-445-116[13] vor. Hierbei geht der pharmazeutische Unternehmer von einer Übertragbarkeit der alters- und mutationsübergreifenden Daten auf die hier zu betrachtende Patientenpopulation der Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren aus. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX19-

[12] Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation))
https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/584/

[13] Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ab 6 bis ≤ 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/793/

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gezeigt werden, dass mit dieser vergleichbare pharmakokinetische Parameter wie bei Patienten ab 18 Jahren erreicht werden (21). 2. Das Erscheinungsbild der Krankheit darf sich nicht unterschieden: Hinsichtlich des Erscheinungsbildes der CF ist zwar ein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, der jedoch durch den progressiven Verlauf der Erkrankung gegeben ist. Die Krankheitsursache (Defekt im CFTR-Gen, der Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursacht) und die Mechanismen der multiplen Organschädigungen sind über die Lebenszeit der CF-Patienten identisch. Auch der G-BA sieht bei jüngeren und älteren CF-Patienten identische pathophysiologische Hintergründe (11). 3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen übertragbar sein: Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten ab 12 Jahren sind in Modul 4 B des bereits bewerteten Dossiers „Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind“ ausführlich und transparent dargestellt und beruhen auf den beiden RCT VX17-445-103 und VX18-445-109 (22-27). Für diese Patienten hat der G-BA auf Basis der RCT VX18-445-109 der Therapie mit	445-107, einen nicht adjustierten, indirekten Vergleich einzelner Arme der Studie 106 mit IVA/TEZ/ELX + IVA zu den Studien VX15-661-113, VX13-809-011 und VX14-809-109 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ohne Brückenkomparator vor, welcher jedoch aufgrund unvollständigen und unzureichend aufgearbeiteten Angaben zur Vergleichbarkeit der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie der Ergebnisse nicht heran gezogen werden kann. <u>Bewertung bezüglich einer Übertragung des Zusatznutzens</u> Obgleich die oben beschriebene Studie 106 aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, liefert sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens. Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) zu IVA/TEZ/ELX (Kaftrio)[14] ist zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie 106 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von bereits

[14] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_de.pdf

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen zugesprochen (19, 20). In dieser Nutzenbewertung wurden analog zum vorliegenden Dossier die Endpunkte FEV1%, Wachstumsparameter, die Schweißchloridkonzentration, pulmonalen Exazerbationen, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des CFQ-R sowie zur Sicherheit/Verträglichkeit präsentiert. Für Patienten von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, können anhand der Studie VX18-445-106 hinreichend ähnliche Ergebnisse wie für Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation beobachtet werden. Die Daten der 6 bis 11-jährigen Patienten mit hF508del-Mutation zu den Wirksamkeitsparametern und zur Sicherheit/Verträglichkeit weisen gleichgerichtete Effekte zu den älteren Patienten ab 12 Jahren mit der gleichen Mutation auf. Dies ist umso beachtenswerter, da ältere Patienten aufgrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung eine schlechtere Ausgangslage haben. Für Patienten ab 12 Jahren mit hF508del-Mutation hat der G-BA Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen zugesprochen (19, 20). Dies ist im Einklang mit der Einschätzung klinischer Experten, die die Tripel-Therapie bereits als den neuen Therapiestandard in der CF erachten (7). Auf Basis der	zugelassenen Patientenpopulationen (Jugendliche ab 12 Jahren, Erwachsene) auf die 6 bis 11 Jahre alten Kinder, die homozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, herangezogen wurde. Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit gleicher Mutation sind auch für den G-BA ausschlaggebend für einen Evidenztransfer. Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbbare Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die hier relevante Patientenpopulation der 6 bis 11 Jahre alten Kinder mit denen der älteren Patientinnen und Patienten identisch. Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. 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

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dargelegten Übertragbarkeit der Evidenz dieser Altersgruppe auf die nun 6 bis 11-jährigen Patienten gilt dieser Zusatznutzen auch für die jüngere Patientengruppe. Darüber hinaus legt Vertex zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens im AWG B Evidenz in Form der einarmigen Zulassungsstudie VX18-445-106 und deren Verlängerungsstudie VX19-445-107 vor. Als ergänzende Evidenz wird eine Modellierung der Überlebenszeit unter Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und ein adjustierter mutationsübergreifender indirekter Vergleich sowie zwei indirekte Vergleiche basierend auf der Studie VX18-445-106 dargestellt. *<u>Evidenzgrundlage: Zulassungsstudie und Verlängerungsstudie</u>* Auf Basis der Studien VX18-445-106 und VX19-445-107 konnte gezeigt werden, dass sich der Gesundheitszustand der Patienten mit hF508del-Mutation unter der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) nachweislich verbessert. Im Bereich der Morbidität ist dies vor allem in der Verbesserung der Lungenfunktion, der Verbesserung (BMI, BMI z-Score, Körpergewicht z-Score) bzw. Stabilisierung (Körpergrößen z-Score) von Wachstumsparametern, dem Rückgang der Schweißchlorid-konzentration, der niedrigen Rate an pulmonalen Exazerbationen sowie den Verbesserungen in den Domänen zur Symptomatik des CFQ-R begründet. Auch die Ergebnisse des CFQ-R zur Lebensqualität ergeben statistisch	Krankheitsverlaufes auf patientenrelevante Endpunkte nur eingeschränkt messen. So zeigt sich die Symptomlast und Verbesserung der Symptome im IVA/TEZ/ELX + IVA-Arm stärker bei den Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren im Vergleich zu den Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ist sowohl für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren als auch für ältere Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren identisch (Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor). Insofern ist dadurch ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gegeben. 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.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	signifikante Vorteile in diversen Domänen und Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) zeigt sich insgesamt auch bei Kindern als sehr gut verträgliche Therapie ohne neue sicherheitsrelevante Signale. *<u>Evidenzgrundlage: Überlebenszeit-Modellierung</u>* Auch hinsichtlich der Mortalität zeigt eine Modellierung eindrucksvoll, dass die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, in erheblichen Vorteile in der Überlebenszeit resultieren kann. Die Überlebensvorteile erweisen sich als umso ausgeprägter, je früher mit der Behandlung begonnen wird (15). Für Patienten mit einem Beginn ihrer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab dem sechsten Lebensjahr ergibt das Modell im Vergleich zu den zVT Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) einen geschätzten Zugewinn von durchschnittlich 14,0 Lebensjahren, was in die Richtung eines dramatischen Behandlungseffekts hinweist. Die Robustheit der Modellierung wurde bereits in den allgemeinen Anmerkungen, Abschnitt Überlebenszeitanalysen erläutert.	In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung bei vergleichbarer Pathophysiologie vorliegt, und unter Berücksichtigung der vorgelegten Daten der Studie 106 bei Kindern ab 6 bis 11 Jahren, die im Vergleich zu den bereits bewerteten Studie 109 bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren auf weitestgehend gleichgerichtete Effekte in der Wirksamkeit hinweisen, sowie angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird von einer Übertragbarkeit der positiven Effekte von IVA/TEZ/ELX + IVA ausgegangen. In der Studie 109 wurde bei den älteren Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA abgeleitet. Hierbei wird insbesondere auf die Vorteile in den Endpunkten pulmonale Exazerbationen, den Domänen des CFQ-R zur Morbidität (Atmungssystem und Gewichtsprobleme) und den Domänen des CFQ-R zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität,

	Evidenzgrundlage: Indirekte Vergleiche Der adjustierte mutationsübergreifende indirekte Vergleich basiert auf den Studien VX19-445-116 und VX14-809-109 und ermöglicht einen Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor. Die Studie VX19-445-116 wurde bereits vollumfänglich und transparent in Modul 4 A der diskutierten Nutzenbewertung dargestellt. Es wurden ausschließlich Patienten mit F508del/MF-Mutation eingeschlossen, sodass es sich bei dieser Studie nicht um eine RCT im vorliegenden AWG handelt. Auf Grundlage der Mutationsübergreifenden Übertragbarkeit können die Ergebnisse der Patienten mit F508del/MF-Mutation dennoch für eine konservative Schätzung der Effekte in der Population der Patienten mit hF508del-Mutation herangezogen werden. Die RCT VX14-809-109 wurde vollumfänglich und transparent in Modul 4 der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit hF508del-Mutation im Alter von 6 bis 11 Jahren dargestellt (28). Der adjustierte mutationsübergreifende indirekte Vergleich zeigt in den patientenrelevanten Endpunkten zur Lungenfunktion ($LCI_{2,5}$ und absolutes FEV_1%), zu den Wachstumsparametern (BMI, BMI z-Score), zur Schweißchlorid-konzentration, bei der Anzahl an Patienten mit unerwünschten Ereignissen sowie bei infektiösen pulmonalen Exazerbationen statistisch signifikante Vorteile von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor. Da es sich bei der Studie VX18-445-106 um eine einarmige Studie handelt, waren keine adjustierten indirekten Vergleiche über Brückenkomparatoren durchführbar. Die durchgeführten indirekten Vergleiche basieren auf individuellen Patientendaten aus einarmigen Studien bzw. auf einzelnen Studienarmen aus den RCT. Durch die Einbeziehung der RCT VX14-809-109 und der einarmigen VX13-809-011 ist ein Vergleich von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT	Rollenfunktion, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung) abgestellt, in denen ein Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden konnte. Fazit In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA von Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren auf Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe, angenommen wird. Zusammengenommen ergibt sich für IVA/TEZ/ELX + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, auf Grundlage der Ergebnisse der Studie VX19-445-106 sowie der Ergebnisse der Studie VX18-445-109 bei Jugendlichen und Erwachsenen 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.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lumacaftor/Ivacaftor möglich, durch den Vergleich mit der RCT VX15-661-113 lassen sich Rückschlüsse auf die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ziehen. Die Studie VX18-445-106 ist vollumfänglich und transparent in Modul 4 A dargestellt, die Studien VX14-809-109, VX13-809-011 und VX15-661-113 wurde ebenfalls vollumfänglich und transparent in den Nutzenbewertungen von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit hF508del-Mutation im Alter von 6 bis 11 Jahren bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation dargestellt (28, 29). Der indirekte Vergleich zeigt für den $LCI_{2,5}$ eine statistisch signifikante Verbesserung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor. Für den Endpunkt absolutes FEV_1% und den Wachstumsparametern BMI z-Score und Körpergewicht z-Score traten statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile sowohl gegenüber der zVT Lumacaftor/Ivacaftor als auch der zVT Tezacaftor/Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf. Die in die indirekten Vergleiche eingeschlossenen Studien waren hinsichtlich des Designs und der betrachteten Patientenpopulation hinreichend ähnlich (siehe Modul 4 A, Tabelle 4-38, Tabelle 4-39 und Tabelle 4-47), was die Validität der Ergebnisse unterstützt. Insbesondere zeigt sich eine gute	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleichbarkeit der Populationen hinsichtlich der krankheitsspezifischen Charakteristika wie FEV_1%, $LCI_{2,5}$, Körpergewicht z-Score, BMI z-Score und CFQ-R Atemwegsdomäne (siehe Modul 4 A, Tabelle 4-47). Zudem wurden alle Studien vorwiegend in spezialisierten Zentren in Nordamerika, Europa und Australien durchgeführt. Auch die Versorgung der Patienten in Deutschland erfolgt an spezialisierten Praxen oder Krankenhausambulanzen. Aus diesem Grund ist die Vergleichbarkeit der Populationen für den indirekten Vergleich gegeben sowie die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gesichert. *Fazit:* In der Gesamtschau legt Vertex umfassende und robuste Evidenz zur Ableitung eines Nutzens und Zusatznutzens für CF-Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren mit hF508del-Mutation vor. Diese beruht auf Argumenten zur mutations- sowie altersübergreifenden Übertragbarkeit von Studienergebnissen, der Zulassungsstudie sowie deren Verlängerungsstudie, einer fundierten Modellierung der Überlebenszeit sowie einem adjustierten mutationsübergreifenden und zweier weiterer indirekter Vergleiche unter Berücksichtigung beider zVT-Optionen. Vorgeschlagene Änderung:	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vertex bittet den G-BA, die vorgelegte, umfassende und robuste Evidenz für CF-Patienten mit hF508del-Mutation bei der Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens im AWG B zu berücksichtigen. In der Gesamtschau ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im gesamten AWG B.	
AWG C: S. 8-11 AWG D: S. 8-11 AWG E: S. 7-9	**Betrifft: AWG C-E, Vorgangsnummern D-775 und D-795, D-776 und D-796 sowie D-777 und D-797** Anmerkung: **Anerkennung der vorgelegten Evidenz** Wie bereits bei den allgemeinen Anmerkungen zu Mutationsübergreifende Übertragbarkeit innerhalb der vorliegenden Stellungnahme dargelegt, wird für die AWG C (Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation aufweisen), D (Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine RF-Mutation aufweisen) und E (Patienten mit CF von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die nicht den MF-, RF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist) eine alters- und auch mutationsübergreifende	Die Aussagen zum entsprechenden Verfahren werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Zusammenfassende Dokumentation des Verfahrens zur Patientengruppe mit entsprechender Mutation hingewiesen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Übertragbarkeit der Evidenz angenommen. Für die Patienten mit F508del/MF-Mutation (AWG A) belegt die Studie VX19-445-116 eindrücklich die Vorteile der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei der Patientenpopulation von 6 bis 11 Jahren. In der Population ab 12 Jahren konnte die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei gleichzeitigem sehr gutem Verträglichkeitsprofil durch mehrere RCT gezeigt werden (VX17-445-102, VX17-445-103, VX18-445-104). Auf dieser Grundlage und vor dem Hintergrund der erwarteten Lebenszeitverlängerung wird für die Anwendungsgebiete C-E jeweils ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet. Vorgeschlagene Änderung: **Vertex bittet den G-BA, die vorgelegte Evidenz für CF-Patienten mit F508del/Gating-Mutation, F508del/RF-Mutation und F508del-Mutation und anderer/unbekannter Mutation bei der Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens in den AWG C-E zu berücksichtigen. In der Gesamtschau ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im gesamten AWG.**	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16f.	**Betrifft: AWG A, Vorgangsnummern D-773 und D-793** Anmerkung: **Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie VX19-445-116** Das IQWiG stuft die mit der Evidenz der Studie VX19-445-116 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 – vollständig umgesetzt wäre. Als Begründung führt das IQWiG an, dass in den Darstellungen zur Begleittherapie im Modul 4 A des Nutzendossiers und im Studienbericht der Studie VX19-445-116 Angaben fehlen, die beschreiben, ob in größerem Umfang Patientinnen und Patienten während der Studie eine Behandlung mit Bronchodilatatoren neu begonnen haben oder Anpassungen zu weiteren Therapien im Studienverlauf vorgenommen wurden. 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 Kinder im Sinne einer bestmöglichen Begleitbehandlung notwendigen Schritte inkl. evtl. erforderlicher Anpassungen der relevanten	Die Aussagen zum entsprechenden Verfahren werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Zusammenfassende Dokumentation des Verfahrens zur Patientengruppe mit entsprechender Mutation hingewiesen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Begleitbehandlungen durchgeführt 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 Kinder den Behandlungseffekt von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zu BSC zu quantifizieren. Die bestmögliche und vollständige Umsetzung von BSC sieht Vertex auch dadurch gewährleistet, dass in deutschen Studienzentren die meisten Patienten der Studie VX19-445-116 behandelt wurden (siehe Modul 4 A Tabelle 4-14). Die anderen Länder, in denen die Studie durchgeführt wurde, waren überwiegend westeuropäisch und nordamerikanisch. Auch in diesen Ländern erfolgt die CF-Behandlung überwiegend im Einklang mit dem auch in Deutschland üblichen Versorgungsstandard. Es ist also davon auszugehen, dass die Prüfärzte die Anforderung an eine bestmögliche Begleitbehandlung in Übereinstimmung mit dem deutschen Versorgungskontext umgesetzt haben. Außerdem ist aus den Darstellungen im Nutzendossier und im Studienbericht bereits ersichtlich, dass Anpassungen im Studienverlauf insbesondere	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	hinsichtlich der Gabe von i.v. Antibiotika, von inhalativer Medikation, von Digestiva und Vitaminen sowie von Physiotherapie auch im Hinblick auf deren Anzahl möglich waren und auch durchgeführt wurden (siehe dazu bspw. Tabelle 9 in der Nutzenbewertung des IQWiG sowie Modul 4 A Tabelle 4-15, 4-16, 4-17 und 4-18). Auch bei der mündlichen Anhörung der Neubewertung von Lumacaftor/Ivacaftor bei Kleinkindern mit CF im Alter von 2 bis 5 Jahren sehen Kliniker keinen Mehrwert darin, die Begleittherapie weiter aufzuschlüsseln (30). Vor diesem Hintergrund können die vom IQWiG geäußerten Bedenken bezüglich bestehender Unklarheiten ausgeräumt und die Umsetzung von BSC als Basistherapie und zVT in diesem Nutzenbewertungsverfahren als adäquat angesehen werden. Vorgeschlagene Änderung: **Vertex sieht die Umsetzung der Basistherapie und damit der zVT im Sinne einer bestmöglichen Begleittherapie als gegeben und ausreichend dokumentiert an, sodass die Herabstufung der Aussagesicherheit der RCT VX19-445-116 auf einen Anhaltspunkt nicht gerechtfertigt ist und auf Basis der Ergebnisse ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.**	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19-21	**Betrifft: AWG A, Vorgangsnummern D-773 und D-793** Anmerkung: **Bewertung von patientenrelevanten Endpunkten, die in der Nutzenbewertung vom IQWIG nicht herangezogen wurden.** Das IQWiG hat drei im Modul 4 A dargestellte Endpunkte nicht in seine Nutzenbewertung eingeschlossen, ohne einen Grund anzugeben (Schweißchloridkonzentration, Körpergewicht z-Score und Körpergröße z-Score). Der $LCI_{2.5}$ wurde vom IQWiG mit der Begründung ausgeschlossen, dass er nicht als valider Surrogatendpunkt für einen patientenrelevanten Endpunkt eingeschätzt wurde. Auch das FEV_1 wurde vom IQWiG nicht als valides Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt angesehen. Der BMI und BMI z-Score, der in dieser Altersgruppe der Kinder 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 Kinder in der Studie VX19-445-116 zu Therapiebeginn (und nach 24 Wochen Behandlung) im „Normalbereich“ liegen würde. Im Folgenden wird erneut die Position von Vertex erläutert und begründet, warum diese Endpunkte im vorliegenden Patientenkollektiv als	Die Aussagen zum entsprechenden Verfahren werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Zusammenfassende Dokumentation des Verfahrens zur Patientengruppe mit entsprechender Mutation hingewiesen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	patientenrelevant anzusehen sind und daher in die Nutzenbewertung einbezogen werden sollten. **<u>Lung Clearance Index ($LCI_{2.5}$)</u>:** Insbesondere für Kinder mit CF hat sich in den vergangenen ca. zehn Jahren zusätzlich zum FEV_1 immer stärker der LCI für die frühe Diagnose von strukturellen Lungenveränderungen als 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 FEV_1, 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 Messung der Ventilationsinhomogenität als einer diagnostisch und prognostisch äußerst wichtigen frühen Veränderung der Lunge (vor allem in den kleinen Atemwegen) hat sich der LCI als der wichtigste Parameter des Gasauswaschtests herauskristallisiert (31).	*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. 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 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

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. Bezüglich der Sensitivität ist der LCI mit der Computertomografie sogar vergleichbar. Er ist empfindlicher als FEV_1 und insbesondere für Kinder im Vorschul- bzw. Schulalter geeignet (31). 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 FEV_1 messbar sind) vorhersagen	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. In der Studie 106 wurde die absolute Veränderung des $LCI_{2,5}$ nach 24 Wochen Behandlung im Vergleich zu Studienbeginn gemessen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(37-39) und sowohl spätere Lungenfunktionsverschlechterungen als auch die Exazerbationshäufigkeit anzeigen kann (31, 39-41). 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% (42). Es existieren Referenzwerte für gesunde Kinder und Erwachsene (Nichtraucher) (42). 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 von 5,3 bis 7,3 (95%-Konfidenzintervall des LCI-Normwertes) diese Altersgruppe befindet (43, 44). Darüber hinaus erhöhte Werte deuten auf eine Pathologie hin. Für Kinder im Vorschulalter (von 2 bis 6 Jahren) liegt die Obergrenze des Normalbereichs des LCI bei 8,0 Lungenumsätzen (41, 45) und ist für Kinder mit CF bereits deutlich erhöht (im Durchschnitt auf 9,47); die LCI-Werte der gleichen Kohorte lagen ca. 3 Jahre danach bereits bei durchschnittlich 10,26 (40). Außerdem ist für die Reproduzierbarkeit und Anwendbarkeit bei Kindern vorteilhaft, dass die Messung des LCI nicht von der Mitwirkung des Patienten abhängig ist (er wird bei Ruheatmung durchgeführt), wie es beim FEV_1 der	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fall ist (35). Damit kann der LCI auch zuverlässig Interventionseffekte abbilden. In einer multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich 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 FEV_1 z-Score, der FEF_{25-75} z-Score oder der CFQ-R Resp. 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 FEV_1 (39). 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 (46). Außerdem korreliert der Parameter mit dem Risiko für eine Lungentransplantation sowie für einen frühen Tod (47). 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“ (48). Diese Ergebnisse	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 (49). Im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren wurde deutlich, dass der Endpunkt $LCI_{2,5}$ zur Erfassung von frühen Veränderungen der CF in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Dies bestätigten klinische Experten auch in der Anhörung: „Der LCI ist eigentlich der Innovativste und derjenige Parameter, der die frühe Lungenfunktionsveränderung wirklich am besten abbildet und der die Kriterien erfüllt, dass er nicht invasiv ist und wiederholbar und auch bei jungen Kindern durchgeführt werden kann.“ „Für uns ist der LCI in dieser Altersgruppe mehr noch als der FEV_1 derjenige	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Parameter, der zentral ist, um den Lungenzustand dieser Kinder einzuschätzen“ (50). Auch beim Nutzenbewertungsverfahren Lumacaftor/Ivacaftor im Alter von 2 bis 5 Jahren bestätigten Experten die Relevanz des LCI (48). Vor diesem Hintergrund wurde der LCI in den vergangenen Nutzenbewertungen für Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren und für Patienten zwischen 2 und 5 Jahren vom G-BA als relevanter Endpunkt herangezogen (51, 52). In den tragenden Gründen zu den jeweiligen Verfahren formuliert er dies wie folgt: „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“ (51, 52). Inzwischen liegen die ersten Langzeitdaten für Kinder, welche im Alter von 6 bis 11 Jahren eine Therapie mit CFTR-Modulatoren begonnen haben, vor. Dabei handelt es sich um die Verlängerungsstudie der Studien VX13-809-011B und VX14-809-109, welche Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	einschließen, die homozygot für die F508del-Mutation sind. Es konnte gezeigt werden, dass die in den Elternstudien gezeigten Effekte sowohl für den $LCI_{2,5}$ als auch die Schweißchloridkonzentration, die Wachstumsparameter und der Symptomatik gemessen anhand der Domäne „Atmungssystem“ des CFQ-R weitere 96 Wochen anhielten (53). Der LCI ist dementsprechend auch im Hinblick auf längerfristige Effekte ein valides Surrogat für patientenrelevante Endpunkte. **<u>FEV_1%:</u>** Die Veränderung der Lungenfunktion, gemessen anhand des FEV_1%, ist weithin als hoch relevanter Parameter für den klinischen Nutzen bei CF anerkannt und ein für die Patienten relevanter Parameter mit sowohl diagnostischer als auch prognostischer Bedeutung. Die Patientenrelevanz der Lungenfunktion ergibt sich unmittelbar aus der Lunge als Voraussetzung für menschliches Leben. Es ist daher unbestreitbar, dass die Lungenfunktion direkt kausal die Morbidität und Mortalität beeinflusst. Spirometrie ist die relevante Methode, um die Lungenfunktion zu beurteilen (54). Sowohl in der klinischen Praxis als auch in klinischen Studien ist FEV_1%	*forciertes exspiratorisches Ein-Sekunden-Volumen (FEV_1%)* Das forcierte Ein-Sekunden-Volumen (FEV_1), das als Anteil des forcierten Ein-Sekunden-Volumen am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV_1% dargestellt wird, wurde in den Studien 106 als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV_1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ein validierter und der gebräuchlichste Parameter und Endpunkt zur Abbildung der Lungenfunktion von Patienten mit CF (55, 56). FEV_1% beschreibt den klinischen Zustand von Patienten mit CF. Longitudinale Studien zu Kindern mit CF weisen intraindividuelle Abfälle ihrer Lungenfunktion nach (57). Ein belegter Nutzen früher gegenüber später Diagnose der CF ist die verbesserte Lungenfunktion (57). Dies betont der G-BA auch in der Kinder-Richtlinie, in der es heißt, dass das Screening von Neugeborenen auf Mukoviszidose eine deutlich frühere Diagnose und folglich früher einsetzende Therapie ermöglicht, da bereits in den ersten Lebenswochen in Folge eines genetischen Proteindefektes zähflüssige Sekrete, insbesondere in der Lunge, der Leber und der Bauchspeicheldrüse zu schweren Funktionsstörungen der Organe führen können (58). Bei Patienten mit CF verschlechtert sich die Lungenfunktion sukzessiv, welches mit einem mit dem Lebensalter der Patienten zunehmendem FEV_1%-Abfall einhergeht. 2013 hatten in den USA bereits ca. 30% der 18-jährigen Patienten mit CF ein FEV_1% von unter 70%, und 7% hatten ein FEV_1% von nur noch unter 40% (59). Mit symptomatischen Behandlungsmethoden allein, d.h. ohne CFTR-Modulatoren wie Kaftrio®, Symkevi®, Kalydeco® und Orkambi®, beträgt der FEV_1%-Abfall bei CF-Patienten typischerweise jedes Jahr 1-3% (49). Die Verlangsamung des FEV_1%-Abfalls stellt ein wichtiges, für die Patienten relevantes, Therapieziel von CFTR-Modulatoren dar (60).	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine Verschlechterung des FEV_1% um 10% geht mit einer zweifach erhöhten 2-Jahres-Sterblichkeit einher. Bei einem FEV_1% unter 30% wurden in der Vergangenheit 2-Jahres-Mortalitätsraten von über 50% beobachtet (61), gemäß einer anderen Arbeit beträgt das mediane Überleben bei solchen Patienten 5 Jahre (62). Der Wert von 30% ist darüber hinaus ein wichtiges Kriterium der Listung zur Lungentransplantation (63). Auswertungen der US-Registerdaten des CFFPR zeigen, dass die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) bei Patienten mit CF (alle Altersgruppen) das Risiko einer Lungentransplantation um 87% verringert (64). In einer retrospektiven Multi-Center-Studie mit erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Lungenerkrankung wurden sowohl statistisch signifikant weniger leitlinienbasierte Diskussionen von Lungentransplantationen beobachtet als auch statistisch signifikant weniger Überweisungen zur Evaluation einer Lungentransplantation nach Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) vorgenommen (65). Ähnliche Beobachtungen sind auch in einer kleinen Kohorte mit jugendlichen Patienten gemacht worden, die einen Hinweis darauf liefern, dass die Notwendigkeit einer Lungentransplantation bei Patienten mit fortgeschrittener Lungenerkrankungen zumindest für einige Zeit aufgeschoben werden kann. (66).	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Daten des deutschen Mukoviszidose-Registers zeigen ebenfalls, dass die Sterblichkeit mit dem FEV_1% korreliert. „Von den 131 Patienten, die 1995 eine FEV_1 unter 80% hatten, verstarben bis Ende 2012 49 Patienten (37,4%). Von den 54 Patienten, die 1995 eine FEV_1 von 80% und besser hatten, verstarben bis Ende 2012 sechs Patienten (11,1%, p <0,01)“ (67). Diese Angaben waren in keinem der später erschienenen Registerberichte mehr enthalten. Mindestens 80% der CF-bedingten Sterbefälle resultieren direkt oder indirekt aus dem Verlust der Lungenfunktion (68). Zusammenfassend sind FEV_1%, und für die vorliegende Altersgruppe auch der LCI, breit akzeptierte und weit verbreitete, sehr gut standardisierte Parameter der Lungenfunktion. Da die Lungenfunktion ein patientenrelevantes Kriterium für den Schweregrad und den Verlauf der CF darstellt, inklusive der Listung zur Lungentransplantation, ist FEV_1% ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt und ein unmittelbar prädiktiver Marker für die Mortalität, d.h. insofern ein Surrogatendpunkt für die Mortalität mit den zuvor dargestellten Eigenschaften und Belegen. Den FEV_1%-Abfall aufzuhalten oder den FEV_1%-Wert zu verbessern, ist somit kritisch für die Verbesserung der Morbidität sowie zur Senkung des Mortalitätsrisikos der CF-Patienten.	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Seit 2012 hat der G-BA dies in verschiedenen bisher durchgeführten Nutzenbewertungen kontrovers gesehen und noch im Februar 2021 eingeschätzt, dass „unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV_1% im G-BA“ bestehen (19, 69). Seither sind keine neueren Erkenntnisse bekannt, die zu dieser Herabstufung der Patientenrelevanz-Einschätzung geführt haben könnten. Es gibt keine über die in Abschnitt 4.5.4, Modul 4 A (AWG A) aufgeführten zahlreichen Publikationen zur Patientenrelevanz dieses Lungenfunktionsparameters hinausgehenden neuen Publikationen. **<u>BMI und BMI z-Score:</u>** Das Körpergewicht in Form des BMI wird im Rahmen der beschriebenen Studie 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 (56). Es wurde gezeigt, dass der BMI ein statistisch signifikanter Prädiktor für die Mortalität bei CF-Patienten ist (70). Der BMI als Prädiktor ist darüber hinaus unabhängig vom FEV1% und besitzt vergleichbare prädiktive Eigenschaften wie das	*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

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	FEV1%, welches für Kleinkinder nur schwierig messbar ist (70). 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 (71). 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 (72). Diese Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung empfiehlt 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 VX19-445-116 liegt der mittlere BMI z-Score der Kinder zu Baseline bei -0,17 (Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor)-Gruppe) bzw. -0,39 (Placebo-Gruppe) mit einem Median von -0,16 bzw. -0,33. Das bedeutet, dass in beiden Studienarmen über 50% der Kinder unter dem	wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt. In der Studie 106 wurde die Veränderung des BMI sowie altersabhängigen des z-Scores von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen als Endpunkt erhoben. Die eingeschlossenen Kinder wiesen bereits bei Beginn der Studie ein Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße auf, welches im Normbereich der gesunden Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts liegt (z-Score). Es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit das zunehmende Alter und die Entwicklung der Patienten das Ergebnis beeinflusst.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	50. Perzentil des BMI und damit unterhalb des alters- und geschlechtsbezogenen „Erwartungswertes“ liegen. Dies ist ein für die Ernährungssituation der Kinder mit zystischer Fibrose unbedingt verbesserungswürdiger Wert, sowohl akut als auch in Hinblick auf die Prognose der Kinder (wie zuvor ausgeführt). Damit steht dies im Widerspruch zur Einschätzung des IQWiG, das den BMI und 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 als wichtiger und bewertungsrelevanter Parameter zur Beurteilung der Morbidität bei CF bewertet und diese Einschätzung für die Kombinationsbehandlung Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ab 12 Jahren als auch bei der Kombinationsbehandlung Lumacaftor/Ivacaftor in der hier relevanten Altersgruppe der Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren bestätigt (19, 51, 52, 69, 73-77). **<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	*Schweißchloridkonzentration* Die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dieses Parameters wird das Ausmaß des Effekts von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) auf die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins beurteilt. In der Indikation CF zeigt das Schweißchlorid als anerkannter Biomarker, der mit der Pankreassuffizienz und der Lungenfunktionseinschränkung korreliert (78), 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 (79). 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 Chloridkonzentration (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 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) über das Schweißchlorid direkt messbar.	Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet. In Studie 106 zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Schweißchloridkonzentration nach 24 Wochen.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Neben der bedeutenden diagnostischen Relevanz hat die Chloridkonzentration im Schweiß auch durch einen möglichen hohen Salzverlust bei CF-Patienten insbesondere im Sommer therapeutische Relevanz. Besonders bei Säuglingen in der Gedeihphase wird eine individuell angepasste, tägliche Kochsalzgabe mit der Nahrung empfohlen (80). 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 und Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich 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 (6, 81, 82). Auch der G-BA hat in früheren Verfahren 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“ (19, 69, 77, 83-86). Die absolute Veränderung der Schweißchloridkonzentration	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wird daher als patientenrelevanter Parameter hinsichtlich der Morbidität eingestuft. Vorgeschlagene Änderung: **Vertex bittet den G-BA um Einbeziehung der hier genannten patientenrelevanten Endpunkte in die Nutzenbewertung.**	

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

Literaturverzeichnis

1. Hebestreit H, Hebestreit A. Zystische Fibrose. In: Speer CP, Gahr M , Dötsch J (Hrsg.). Pädiatrie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2019. S. 445-50.
2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Impact of Age at Ivacaftor Initiation on Pulmonary Outcomes Using Data from the US CF Foundation Patient Registry. 2021.
3. Graeber SY, Vitzthum C, Pallenberg ST, Naehrlich L, Stahl M, Rohrbach A, et al. Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on CFTR Function in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two F508del Alleles. Am J Respir Crit Care Med. 2022;205(5):540-9.
4. Graeber SY, Dopfer C, Naehrlich L, Gyulumyan L, Scheuermann H, Hirtz S, et al. Effects of Lumacaftor–Ivacaftor Therapy on Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function in Phe508del Homozygous Patients with Cystic Fibrosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2018;197(11):1433-42.
5. Masson A, Schneider-Futschik EK, Baatallah N, Nguyen-Khoa T, Girodon E, Hatton A, et al. Predictive factors for lumacaftor/ivacaftor clinical response. Journal of Cystic Fibrosis. 2019;18(3):368-74.
6. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kaftrio - International non-proprietary name: ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor - Procedure No. EMEA/H/C/005269/0000. 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kaftrio-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 06.10.2021]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Ivacaftor + Ivacaftor-Kombinationen (D-685 bis D-690) - stenografisches Wortprotokoll. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-701/2021-10-11_Wortprotokoll_Ivacaftor_Ivacaftor-Kombinationen_D-685-bis-D-690.pdf. [Zugriff am: 05.11.2021]
8. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. N Engl J Med. 2018;379(17):1612-20.
9. Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med. 2019;381(19):1809-19.
10. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf. [Zugriff am: 09.12.2021]
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach

§ 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate, Gating-Mutationen). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7543/2021-05-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-605_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]

12. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz (BMJV), Justiz Bf. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2019. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf. [Zugriff am: 09.06.2021]

13. Vertex Pharmaceuticals Inc. DOF Percent Predicted FEV1 (%) and BMI (kg/m2), US ELX/TEZ/IVA Cohort 6-11 Subgroup, by Genotype 2021.

14. Vertex Pharmaceuticals Inc. DOF Patients aged >=6 but <12 with available pre-post TRI data. 2021.

15. IQVIA. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) - Analysis of predicted survival in CF patients with at least one F508del-CFTR mutation treated with Kaftrio® for Germany. 2021.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7319/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_D-587_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7320/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-585_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]

21. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2.5 Clinical Overview: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for Cystic Fibrosis. 2021.

22. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4 B. Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Kaftrio). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3963/2020-08-26_Modul4B_IVA-TEZ-ELX.pdf. [Zugriff am: 09.06.2021]

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) – Zystische Fibrose, ab 12 Jahren, F508del-Mutation, homozygot (AWG B). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3965/2020-09-01_Nutzenbewertung-G-BA_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-585.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]

24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (plus Ivacaftor) – Zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot (AWG B). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4153/2021-02-18_Amendment-G-BA_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-585.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]

25. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Nachreichung zu Modul 4 B vom 26.08.2020 aufgrund neuer Evidenz: Modul 4 B. Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. 2020.

26. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) -Kaftrio® - Anwendungsgebiet B (homozygot bzgl. F508del-Mutation). 2020.

27. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4 B. Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Ivacaftor). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3981/2020-08-26_Modul4B_IVA.pdf. [Zugriff am: 02.12.2021]

28. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4 A. Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2283/2018-01-30_Modul4A_Lumacaftor-Ivacaftor.pdf. [Zugriff am: 23.08.2021]

29. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4 A. Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten von 6-11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4184/2020-11-30_Modul4A_Tezacaftor-Ivacaftor_6-11.pdf. [Zugriff am: 23.08.2021]

30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (D-733). Stenografisches Wortprotokoll. 2022. Verfügbar unter:

https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-743/2022-02-07_Wortprotokoll_Lumacaftor_Ivacaftor-D-733.pdf. [Zugriff am: 23.05.2022]

31. 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.

32. Fowler WS. Lung Function Studies; III. 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;18(3):399-406.

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, Kohlhäufl M. Lung clearance index - Messung und Anwendung. Der Pneumologe. 2015;12(6):490-9.

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. 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.

38. Ramsey KA, Rosenow T, Turkovic L, Skoric B, Banton G, Adams A-M, 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.

39. 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.

40. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozlowska 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.

41. 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. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(9):1216-25.

42. 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.

43. Gustafsson PM, De Jong PA, Tiddens HAWM, Lindblad A. Multiple-breath inert gas washout and spirometry versus structural lung disease in cystic fibrosis. Thorax. 2008;63(2):129-34.

44. 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.

45. 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.

46. 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.

47. 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.

48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor (D-432). Stenographisches Wortprotokoll. 24.06.2019. 2019 [10.01.2022]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-444/2019-06-24_Wortprotokoll_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432.pdf.

49. 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.

50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor. Stenografisches Wortprotokoll. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-344/2018_06_12_Wortprotokoll_Lumacaftor_Ivacaftor_nAWG_D-339.pdf. [Zugriff am: 23.05.2022]

51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]

52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre). D-432. 15.08.2019. 2019 [06.01.2022]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/444/#beschluesse.

53. Chilvers MA, Davies JC, Milla C, Tian S, Han Z, Cornell AG, et al. Long-term safety and efficacy of lumacaftor-ivacaftor therapy in children aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation: a phase 3, open-label, extension study. Lancet Respir Med. 2021;9(7):721-32.

54. Barreiro TJ, Perillo I. An Approach to Interpreting Spirometry. American Family Physician. 2004;69(5):1107-14.

55. Corey M. Power considerations for studies of lung function in cystic fibrosis. Proc Am Thorac Soc. 2007;4(4):334-7.

56. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis. 2009. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf. [Zugriff am: 15.04.2021]

57. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Skirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. Journal of Cystic Fibrosis. 2016;15(2):147 - 57.

58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). 2018.

59. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFF). Annual Data Report, Bethesda, Maryland 2014. Verfügbar unter: https://www.cff.org/2013_CFF_Patient_Registry_Annual_Data_Report.pdf.

60. Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, Millar SJ, Wagener JS, Johnson CA, et al. Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(7):836-42.

61. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med. 1992;326(18):1187-91.

62. George PM, Banya W, Pareek N, Bilton D, Cullinan P, Hodson ME, et al. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. BMJ. 2011;342:d1008.

63. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2015;34(1):1-15.

64. Bower JK, Ahluwalia N, Sahota G, Xuan F, Xi Y, Chin A, et al. Real-world safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) in people with cystic fibrosis: interim results of a long-term registry-based study. 2022.

65. O'Shea KM, O'Carroll OM, Carroll C, Grogan B, Connolly A, O'Shaughnessy L, et al. Efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease. Eur Respir J. 2021;57(2).

66. Melicoff E, Tannheiser H, Mallory GB. Trikafta Use in Pediatric Patients Evaluated for Lung Transplantation. 34th Annual North American Cystic Fibrosis Conference October 21-23, 2020; online 2020.

67. Sens B, Stern M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. 2013.

68. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet (London, England). 2009;373(9678):1891–904.

69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

(AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7326/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-586_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.12.2021]

70. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJS, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. Thorax. 2001;56(10):746-50.

71. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Beratung nach §8 AM-NutzenV: BfArM-Stellungnahme. 2012.

72. Stern M, Ellemunter H, Palm B, Posselt HG, Smaczny C. S1-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pakreasinsuffizienz. 2011.

73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor. D-034. 07.02.2013. 2013 [10.01.2022]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/36/#beschluesse.

74. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet). D-133. 19.02.2015. 2015 [10.01.2022]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/134/#beschluesse.

75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor. D-204. 02.06.2016. 2016 [10.01.2022]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/207/#beschluesse.

76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). D-339. 02.08.2018. 2018 [06.01.2022]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/344/#beschluesse.

77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate). D-500. 04.06.2020. 2020 [10.01.2022]; Verfügbar unter:

https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6626/2020-06-04_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-500_TrG.pdf.

78. 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.

79. 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.

80. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie. 2020 [10.01.2022]; Verfügbar unter: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/026-024.html.

81. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/003954/X/0034/G. 15.11.2018. 2018 [18.01.2022]; Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/orkambi-h-c-3954-x-0034-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

82. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0086. 17.09.2020. 2020 [10.01.2022]; Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0086-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). D-476. 20.02.2020. 2020 [10.01.2022]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/481/#beschluesse.

84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren). D-479. 20.02.2020. 2020 [10.01.2022]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6368/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_TrG.pdf.

85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - 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. 2020 [10.01.2022]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6365/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_TrG.pdf.

86. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tezacaftor/Ivacaftor (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. 2020 [10.01.2022]; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7152/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-552_TrG.pdf.

5.2 Stellungnahme Universitätsklinikum Essen Priv.-Doz. Dr. med. Florian Stehling

Datum	18.05.2022
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor (zystische Fibrose, 6 bis 11 Jahre, F508del-Mutation, homozygot)
Stellungnahme von	Universitätsklinikum Essen Priv.-Doz. Dr. med. Florian Stehling

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Uniklinikum Essen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Stellungnahme bezieht sich auf den IQWiG-Bericht Nr. 1353 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor (zystische Fibrose, 6 bis 11 Jahre, F508del-Mutation, homozygot). Im Bericht 1353 kommt das IQWiG zum Schluss, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor) besteht. Grundlage der Einschätzung sind Daten des pU, die aus verschiedenen klinischen Studien (Tab. 5) stammen. Eine klinische Studie, die Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor mit zweckmäßiger Vergleichstherapie vergleicht existiert in der Altersklasse 6-11 Jahre nicht. Anmerkung zu: 1. *. Übertragung von Ergebnissen älterer Patientinnen und Patienten (≥ 12 Jahre) auf die Zielpopulation (6 bis 11 Jahre)* Die Mukoviszidose ist eine genetische Erkrankung mit einer Funktionsstörung von CFTR. Bei schweren Mutationen (MF, F, G) fehlt jeglicher Chloridtransport, der Schweißchloridgehalt entspricht dem Serumchloridgehalt. Das Ausmaß der CFTR Funktionsstörung verändert sich ohne Therapie im Laufe des Lebens bei Menschen mit Mukoviszidose nicht. Ein identischer genetischer Hintergrund führt zu vergleichbarer Funktionsstörung am CFTR. Bei vergleichbarer Reduktion	Der pharmazeutische Unternehmer legt keine direkt vergleichenden Studien vor. Er legt die die einarmige offene Phase-III-Studie VX18-445-106 vor und überträgt zusätzlich die Ergebnisse der bereits vom G-BA bewerteten Studie VX18-445-109 bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, auf Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren. Darüber hinaus legt er einen nicht adjustierten, indirekten Vergleich einzelner Studienarme sowie einen mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich vor, welche beide nicht zur Ableitung einen Zusatznutzens geeignet sind. In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA von Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen (Beschluss vom 18. Februar 2021) auf Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe, angenommen wird. Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population lässt sich ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren

Stellungnehmer: Uniklinikum Essen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Schweißchloridkonzentration in verschiedenen Altersklassen mit gleichem genetischen Hintergrund kann schon von einem vergleichbaren Effekt am CFTR ausgegangen werden. 2. *mutationsübergreifender adjustierter indirekter Vergleich* Da die Effekte am CFTR (gemessen über Änderungen der Schweißchloridkonzentration) bei verschiedenen schweren genetischen Hintergründen (F/MF/G) mit mindestens einer F Mutation vergleichbar sind, kann abgeleitet werden, dass vergleichbar große Effekte auf den Progress der Lungenerkrankung im jeweiligen Stadium abzuleiten sind. Aufgrund der klinisch dramatischen Verbesserung von pulmonaler Situation und Schweißchloridkonzentration bei Behandlung von Kindern 6-11 Jahre mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor und Ivacaftor ist in der aktuellen Situation eine vergleichende Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor) ethisch kaum zu vertreten, Patienten/Eltern wären praktisch nicht zu rekrutieren.	Zusatznutzen feststellen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Uniklinikum Essen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Da sich die Leitfähigkeit von CFTR im Lauf des Lebens von Menschen mit Mukoviszidose nicht ändert, können Ergebnisse von älteren Patienten übertragen werden. Da die CFTR Funktion direkt mit dem Verlauf der Mukoviszidose korreliert, zeigen identische Veränderungen der Schweißchloridkonzentration den Effekt auf die Mukoviszidoseerkrankung an.	

5.3 Stellungnahme BIO Deutschland e.V.

Datum	01.06.2022
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) und Ivacaftor (Kalydeco®) Verfahren D-773 bis D-777 Verfahren D-793 bis D-797
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 autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, mit der in Deutschland ca. 6.000 Betroffene leben. Sie gehört damit zu den seltenen Erkrankungen. 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 des Defektes im CFTR-Gen ist eine Störung des Transports von Chlorid durch die Zellmembran, mit der Folge einer Dehydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms in wichtigen Organen. Eine verringerte Aktivität des CFTR-Ionenkanals führt zu pathologischen Veränderungen bis zum Funktionsverlust exokriner Drüsen und Organe wie Lunge, Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Leber, Gallenwege und Reproduktionsorgane. Eine typische Manifestation findet sich in der Entzündung und häufigen Infektion der Lunge, welche über die Jahre zur erheblichen Einschränkung des Lungenvolumens und der Lungenfunktion führt. Kaftrio® als Kombination der Wirkstoffe Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose in Kombination mit	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ivacaftor bei CF-Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, ermöglicht einen gezielten Einsatz im Sinne einer personalisierten Medizin - kausal statt symptomatisch. Die Kombination aus Ivacaftor, welches die Funktionsfähigkeit der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteinkanäle verbessert, und den beiden selektiven CFTR-Korrektoren Tezacaftor und Elexacaftor, welche die CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöhen, ist abgestimmt auf Patienten, die durch einen CFTR-Defekt durch die F508del-Mutation daran leiden, dass die CFTR-Proteine in zu geringer Menge exprimiert werden. Das Zusammenwirken von Tezacaftor und Elexacaftor (als CFTR-Korrektoren) und Ivacaftor (als CFTR-Potentiator) führt bei betroffenen Patienten zu einen erhöhten Chloridionentransport durch die Zellmembran. Das Wirkprinzip der Kombination eines CFTR-Korrektors mit einem CFTR-Potentiator ähnelt dabei den bekannten Kombinationstherapien Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor). Durch das zusätzliche Hinzufügen eines zweiten CFTR-Korrektors (Elexacaftor) konnte der kombinierte Effekt dieser Wirkstoffkombination nochmals erheblich gesteigert werden. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor bietet auf dieser Basis eine bisher unerreichte Wirksamkeit mit erheblicher Relevanz für die Patienten und dies bei guter Verträglichkeit. Sowohl die Lungenfunktion, maßgeblich für den Behandlungserfolg, als auch die vom Patienten direkt erfahrene Lebensqualität wird in einer Weise	

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verbessert, wie sie bisher nicht erreicht werden konnte. Auch wird die Anzahl der Hospitalisierungen gesenkt.	
Übertragung klinischer Studienergebnisse anderer CF-Mutationen auf die vorliegenden Anwendungsgebiete C, D und E (Patienten, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions-, Gating- oder weitere Mutation aufweisen, die nicht den RF-, MF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist) Für die Anwendungsgebiete C, D und E konnte seitens des pharmazeutischen Unternehmens (pU) keine Evidenz zur Herleitung des Zusatznutzens vorgelegt werden, da keine abgeschlossene Studie vorliegt. Die Herleitung eines Zusatznutzen ist, anders als vom IQWiG angemerkt, aufgrund der Übertragbarkeit des in Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktionsmutation aufweisen (Anwendungsgebiet A des Nutzendossiers), festgestellten beträchtlichen Zusatznutzens dennoch möglich. Diese Übertragung basiert auf dem Wirkprinzip von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (in Kombination mit Ivacaftor), sowie im Falle von Anwendungsgebiet E auch auf der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) beider Anwendungsgebiete (Best Supportive Care - BSC). Zudem tragen die Patienten in allen Anwendungsgebieten auf einem Allel eine F508del-Mutation. Der in Anwendungsgebiet A des Nutzendossiers festgestellte beträchtliche	Die Aussagen zum entsprechenden Verfahren werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Zusammenfassende Dokumentation des Verfahrens zur Patientengruppe mit entsprechender Mutation hingewiesen.

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusatznutzen basiert zudem auf einer 24-wöchigen, kontrollierten Studie. Aufgrund der Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Patienten ab 6 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, ist das Vorliegen mindestens einer ebensolchen F508del-Mutation ausschlaggebend für die Wirksamkeit, da insbesondere diese auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) anspricht. Auf dieser Basis wurde auch von der Europäischen Arzneimittelagentur die vorab genannte Zulassung für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) erteilt. Somit ist die Übertragbarkeit der in Anwendungsgebiet A des Nutzendossiers im Vergleich zu BSC anerkannten, außerordentlichen Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegeben und folgerichtig die Ableitung eines Zusatznutzens möglich.	
<u>Relevanz einarmiger Studien in dem vorliegenden Anwendungsgebiet B (Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation sind)</u> Im Anwendungsgebiet B wurde die 24-wöchige Studie VX18-445-106 aufgrund des einarmigen Studiendesigns vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nicht berücksichtigt. Dies wird mit der unzureichenden Aussagekraft einer nicht-komparativen Studie begründet.	Der pharmazeutische Unternehmer legt keine direkt vergleichenden Studien vor. Er legt die die einarmige offene Phase-III-Studie VX18-445-106 vor und überträgt zusätzlich die Ergebnisse der bereits vom G-BA bewerteten Studie VX18-445-109 bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, auf Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren. Darüber hinaus legt er einen nicht adjustierten, indirekten Vergleich einzelner Studienarme sowie einen mutationsübergreifenden

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Es lässt sich jedoch festhalten, dass auch ohne Vergleichsarm in der Studie VX18-445-106 sehr positive, hoch patientenrelevante Effekte gezeigt werden. Diese umfassen sowohl die Morbiditäts- und Lebensqualitätsaspekte und werden über die 24-wöchige Studiendauer hinaus weitergehend von der Studie VX19-445-107 bestätigt. Darüber hinaus legt der pU indirekte Vergleiche gegenüber beiden möglichen zVT'en (Tezacaftor/Ivacaftor sowie Lumacaftor) vor und zeigt anhand einer Modellierung eine erhebliche Verlängerung der Lebenserwartung von Patienten, die ohne Behandlung lediglich ca. die Hälfte der Lebenserwartung eines gesunden Menschen hätten. Zudem ist ein Evidenzübertrag von Studienergebnisse mit Patienten ab 12 Jahren des gleichen Mutationstyps (homozygot für die F508del-Mutation) möglich. Für diese Patientengruppe hat der G-BA auf Basis 24-wöchiger Studiendaten vs. die zVT (Tezacaftor/Ivacaftor) im Februar 2021 einen erheblichen Zusatznutzen ausgesprochen. Die Studie VX18-445-106 sollte daher nicht alleinstehend betrachtet werden, sondern im Kontext der auch vom G-BA anerkannten Evidenz für Patienten ab 12 Jahren, der dargestellten indirekten Vergleiche sowie der auch von klinischen Experten anerkannten hochgradigen Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor. Auf dieser Basis ergibt sich ein Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in dieser Population.	adjustierten indirekten Vergleich vor, welche beide nicht zur Ableitung einen Zusatznutzens geeignet sind. In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA von Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen (Beschluss vom 18. Februar 2021) auf Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe, angenommen wird. Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population lässt sich ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Patientenzahlen</u> In der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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 6.648 Patienten berichtet, die im Berichtsjahr 2020 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 der zuletzt getroffenen Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet: Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8.000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen[15]. 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 Patienten mit bestätigter homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen liegt bei 46,4 %[16] (3712 Patienten).

[15] Mukoviszidose e.V. – Bundesverband Cystische Fibrose (CF) Webseite Mukoviszidose e.V. [letzter Zugriff 15.06.2022]
[16] Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2018. 2019
https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf [letzter Zugriff 15.06.2022]

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 2020 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; 2019: 6.463 und 2020: 6.648). Letztlich wurde die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in jedem der fünf Anwendungsgebiete direkt über das deutsche Mukoviszidose-Register angefragt. Das Register ist die valideste verfügbare Quelle für Patientenzahlen in der Mukoviszidose und kann somit als korrekte Datengrundlage für die Bemessung der Patientenzahlen herangezogen werden.	2. Der Anteil der Patienten im Alter von 6 bis < 12 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 14,2 %[7] (527 Patienten). 3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,89 % ergeben sich 467 Patienten in der Zielpopulation.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

5.4 Stellungnahme Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	01.06.2022
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor / Kaftrio® Ivacaftor / Kalydeco® Verfahren D-773, D-774, D-775, D-776, D-777, D-793, D-794, D-795, D-796, D-797
Stellungnahme von	*Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einordnung der Erkrankung und von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in den Therapiekontext</u> Die cystische Fibrose (CF) oder Mukoviszidose ist eine angeborene, lebensverkürzende Stoffwechselerkrankung. Zäher Schleim verlegt dabei die Lunge, aber auch andere Organe wie Bauchspeicheldrüse, Magen-Darm-Trakt, Leber- und Gallenwege, Fortpflanzungsorgane und Nebenhöhlen. Folgen der Erkrankung sind strukturelle Schäden sowie Einschränkungen der Organfunktion bis zum Organversagen. Die Haupttodesursache von Patienten mit CF ist die Lungenbeteiligung, an der 8 von 10 Betroffenen versterben. Um derartige Schädigungen zu verhindern, besteht das Ziel darin, möglichst früh mit einer kausalen Behandlung zu beginnen und die Krankheitsprogression zu bremsen. In diesem Zusammenhang wurde 2016 auch in Deutschland das Neugeborenen-Screening für CF eingeführt. Dies erlaubt, eine CF möglichst früh diagnostizieren und therapieren zu können. Für Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen (F/MF) oder eine andere bzw. unbekannte Mutation aufweisen (F/“Andere Mutation“) ist mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor die erste kausale Therapieoption verfügbar. Für Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation sind	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bzw. heterozygot dafür und eine Restfunktions-Mutation (RF) oder Gating-Mutation auf dem zweiten Allel aufweisen, ist mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor nun eine weitere Therapieoption verfügbar, die ein weiter verbessertes Wirksamkeitsprofil aufweist. Der frühe Einsatz der kausal wirkenden CFTR-Modulatoren verlangsamt progrediente Organschädigungen und damit verbundene pulmonale und extrapulmonale Manifestationen der Erkrankung deutlich, was zu einer erheblich verlängerten Lebenserwartung der Patienten führt. Der Relevanz des möglichst frühen Therapiebeginns hat der G-BA durch die Einführung des Neugeborenenscreenings Rechnung getragen und diese wurde auch in vergangenen G-BA-Anhörungen zu CFTR-Modulatoren anerkannt. Dies wird auch durch Feststellungen klinischer Experten gestützt, die sich im Rahmen der mündlichen Anhörung zu Lumacaftor/Ivacaftor am 12. Juni 2018 wie folgt äußerten: *“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.*“ (Prof. Mall, Charité Berlin) “*Wenn es wie mit den neuen CFTR-Modulatoren die Möglichkeit einer ursächlichen Behandlung gibt, dann ist es für uns von größtem Interesse,*	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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. ...“ (PD Dr. Barker, AkdÄ) Darüber hinaus ist anzumerken, dass CFTR-Modulatoren nicht nur Arzneimittel für eine insgesamt seltene Erkrankung sind, sondern hierbei insbesondere zu beachten ist, dass es sich um eine noch gezielter wirkende „Präzisionsmedizin“ handelt, da nur jeweils ein genau umschriebener Teil der Patienten mit Mukoviszidose damit adressiert wird. Der CFTR-Modulator Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) ist hierbei aufgrund seiner erheblichen Wirksamkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit in einer breiten Patientenpopulation ein Durchbruch in der Therapie der zystischen Fibrose, von dem nun auch bereits jüngere Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren profitieren können.	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Studienlage für Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation sind</u> Die grundsätzliche Wirksamkeit von CFTR-Modulatoren über verschiedene Mutations- und Altersgruppen wurde in einer Vielzahl von kontrollierten Studien dargelegt. Dies umschließt auch Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Patienten ab 12 Jahren über verschiedene Mutationsgruppen. Insbesondere für Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation sind, liegen in dieser Altersgruppe 24-wöchige, komparative Daten unterstützt von der 4-wöchigen einarmigen Zulassungsstudie vor. Auf Basis dieser Daten erteilte der G-BA für Patienten in dieser Alters- und Mutationsgruppe im Februar 2021 einen erheblichen Zusatznutzen. Im vorliegenden Fall für die Patienten im Alter von 6-11 Jahren liegt der pU nun die 24-wöchige, einarmige Zulassungsstudie vor. Auch in dieser zeigen sich deutliche patientenrelevante Vorteile hinsichtlich der Morbidität und Lebensqualität in Verbindung mit einem weiterhin vorteilhaften Sicherheitsprofil. Dies bestätigt die Erkenntnisse für Patienten im Alter ab 12 Jahren und zeigt, dass diese auch in der hier vorliegenden Altersgruppe vorliegen. Dies in Verbindung mit der grundlegenden deutlichen Wirksamkeit von CFTR-Modulatoren erlaubt die Ableitung eines Zusatznutzens daher auch für das hier vorliegende Anwendungsgebiet B.	Der pharmazeutische Unternehmer legt keine direkt vergleichenden Studien vor. Er legt die die einarmige offene Phase-III-Studie VX18-445-106 vor und überträgt zusätzlich die Ergebnisse der bereits vom G-BA bewerteten Studie VX18-445-109 bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, auf Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren. Darüber hinaus legt er einen nicht adjustierten, indirekten Vergleich einzelner Studienarme sowie einen mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich vor, welche beide nicht zur Ableitung einen Zusatznutzens geeignet sind. In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA von Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen (Beschluss vom 18. Februar 2021) auf Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe, angenommen wird. Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population lässt sich ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzen feststellen.
<u>Übertragung des Zusatznutzens für F/RF, F/Gating und F/“Andere Mutation“-Patienten (Patienten, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel entweder eine Restfunktionsmutation, eine Gating-Mutation oder eine weitere Mutation aufweisen, die nicht den RF-, MF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist)</u> In den Anwendungsgebieten C, D und E (Patienten mit F/RF, F/Gating und F/“Andere Mutation“) liegt keine klinische Evidenz vor. Im Falle der Anwendungsgebiete C und D (Patienten mit F/RF und F/Gating-Mutation) konnte die Wirksamkeit bei Patienten mit diesen Mutationstypen im Alter ab 12 Jahren anhand einer 8-wöchigen Studie gezeigt werden. Zwar hat das IQWiG in der damaligen Bewertung bei Patienten ab 12 Jahren diese Studie aufgrund der Dauer nicht akzeptiert, der BPI sieht diese Studie hinsichtlich der gezeigten Ergebnisse sowie der grundlegend anerkannten Wirksamkeit von CFTR-Modulatoren als geeignet zur Ableitung eines Zusatznutzens an, wie bereits in der Stellungnahme des BPI für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Patienten ab 12 Jahren vom 06.09.2021 dargelegt. Auf Basis dieser Studienergebnisse in Verbindung mit einer Übertragung der Evidenz zu jüngeren Patienten gemäß der EU-Kinderverordnung kann daher auch die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	Die Aussagen zum entsprechenden Verfahren werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Zusammenfassende Dokumentation des Verfahrens zur Patientengruppe mit entsprechender Mutation hingewiesen.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in Patienten mit den entsprechenden Mutationen im Alter von 6-11 Jahren abgeleitet werden. Darüber hinaus ergibt sich die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor auch auf Basis des Wirkprinzips. In Anwendungsgebiet A (Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktionsmutation aufweisen) spricht nur *eines* der beiden Allele, nämlich das F508del-Allel, auf die Therapie an. Das andere Allel trägt nicht zur Wirksamkeit bei. Dennoch zeigt sich eine hohe Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor, die sowohl IQWiG (mit Bewertung vom 27.11.2020) als auch G-BA (mit Bewertung vom 18.02.2021) mit der Attestierung eines erheblichen Zusatznutzens für Patienten ab 12 Jahren bestätigt haben. Es ist also davon auszugehen, dass die in diesem Anwendungsgebiet gezeigte Wirksamkeit vs. BSC auch in den Anwendungsgebieten C und D erreicht werden kann, da auch diese Patienten eine F508del-Mutation tragen. Dies gilt auch im Falle von Anwendungsgebiet E (Patienten mit F/“Andere Mutation“). Zwar liegt hier auch für Patienten ab 12 Jahren keine klinische Studie vor, die Übertragbarkeit des Nutzens sowohl von anderen Mutations- als auch Altersgruppen gilt jedoch genauso. So spricht auch der G-BA in den Tragenden Gründen zur Bewertung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Patienten ab 12 Jahren für Anwendungsgebiet E davon, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor unter Berücksichtigung der klinischen Evidenz, des progredienten Verlaufs der	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erkrankung und den Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften eine relevante Therapieoption darstellt. Die Relevanz und Effektivität von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor über alle Patientengruppen wird auch durch Feststellungen klinischer Experten gestützt, die sich im Rahmen der mündlichen Anhörung zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor für Patienten ab 12 Jahren am 11. Oktober 2021 wie folgt äußerten (vgl. Wortprotokoll): *„Da ist es für mich für Patienten mit Delta-F und Minimalfunktionsmutation seit letztem Jahr Standard of Care, die Dreifachtherapie einzusetzen, und jetzt auch bei Patienten, die compound heterozygot sind, für eine Gating Mutation oder eine Restfunktionsmutation, und zwar deshalb, weil wir beide Allele behandeln können, weil wir dadurch eine weitere Verbesserung auf der Ebene des Basisdefekts erzielen können, was wir am Schweißtest sehen. […] Der Punkt, den ich machen will, ist: Die Dreifachtherapie ist für alle zugelassenen Genotypkonstellationen der neue Standard of Care.“* (Prof. Mall, Charité Berlin) Folgerichtig kann, angesichts der Effektivität von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor, der Übertragbarkeit über Mutations- und Altersgruppen sowie der Einschätzung klinischer Experten ein Zusatznutzen in den F/RF, F/G und F/“Andere Mutation“-Populationen attestiert werden.	
<u>Stellenwert von FEV1% anerkennen</u>	*forciertes exspiratorisches Ein-Sekunden-Volumen (FEV_1%)*

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
FEV1% gilt weithin anerkannt als Verlaufskriterium für Patienten mit Mukoviszidose sowie als zentraler, auch von Zulassungsbehörden konkret benannter Parameter für entsprechende Studien. Da es die Lungenfunktion direkt abbildet und die Lungenfunktion vom Patienten im Rahmen seines Atemerlebens unmittelbar erfahren wird, ist die Lungenfunktion bei Mukoviszidose - einer Erkrankung, bei der gerade der fortschreitende Verlust an Lungenfunktion mit zunehmender Einschränkung die Morbidität und letztendlich die Mortalität bestimmt - unmittelbar patientenrelevant. In den aktuell vorliegenden Nutzenbewertungen schätzt das IQWiG abweichend von bisherigen Nutzenbewertungen im Bereich der Mukoviszidose FEV1% als nicht patientenrelevant ein. In den letzten 6 Jahren hat der G-BA dies in verschiedenen bisher durchgeführten Nutzenbewertungen im Bereich der Mukoviszidose kontrovers gesehen und bewertet und dabei in jüngeren Verfahren festgehalten, dass „unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1% bestehen“. Da die Lungenfunktion ein patientenrelevantes Kriterium für den Schweregrad und den Verlauf der CF darstellt, ist FEV1% ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt und ein unmittelbar prädiktiver Marker für die Mortalität. Eine Veränderung des FEV1% sollte daher als patientenrelevanter Parameter anerkannt werden.	Das forcierte Ein-Sekunden-Volumen (FEV_1), das als Anteil des forcierten Ein-Sekunden-Volumen am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV_1% dargestellt wird, wurde in den Studien 106 als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV_1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

5.5 Stellungnahme AbbVie GmbH & Co. KG

Datum	19. Mai 2022
Stellungnahme zu	Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Cystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis ≤ 11 Jahre (**homozygot** bzgl. F508del-Mutation)) (2022-02-15-D-774)
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 (NB) nach §35a SGB V von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA/TEZ/ELX) (Neues AWG: Cystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, 6 bis ≤ 11 Jahre (homozygot bzgl. F508del-Mutation) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Da sich AbbVie ebenfalls mit der Indikation Cystische Fibrose (CF) beschäftigt, möchten wir zu oben genannten Verfahren Stellung nehmen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung (NB) der Wirkstoffkombination IVA/TEZ/ELX mit IVA gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU), das dem IQWiG am 08.02.2022 übermittelt wurde. Die IQWiG Nutzenbewertung (NB) wurde vom G-BA am 16.05.2022 auf der Internetseite des G-BA (http://www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahme Verfahren eingeleitet. Bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab sich keine relevante randomisierte kontrollierte Studie für den Vergleich von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber der zVT (Lumacaftor/IVA oder TEZ/IVA + IVA) im vorliegenden AWG.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insgesamt fasst das IQWiG zusammen, dass die vom pU im Dossier vorgelegten Daten • nicht adjustierter indirekter Vergleich einzelner Arme ohne Brückenkomparator • mutationsübergreifender adjustierter indirekter Vergleich • Übertragung von Ergebnissen älterer Patienten (≥ 12 Jahre) auf die Zielpopulation (6 bis 11 Jahre) nicht geeignet seien, um Aussagen zum Zusatznutzen (ZN) von IVA/TEZ/ELX + IVA abzuleiten. Das IQWiG kam in seiner NB von IVA/TEZ/ELX + IVA im Vergleich zur zVT bei Patienten mit CF im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, zu dem Schluss, dass keine geeigneten Daten vorliegen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen ZN von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber der zVT. Ein ZN ist damit nicht belegt. 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	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3. Ergänzender Parameter als patientenrelevant einzustufen: Forciertes Einsekundenvolumen (**FEV 1%)**	
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 (1)**.** Die 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 IVA als auch für Kaftrio® bei CF Patienten die Relevanz des Biomarkers SwCL 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 IVA bzw der CFTR-Modulatoren in dieser Patientenpopulation gesehen (2, 3)**.** Bei entsprechender Verbesserung ist von einer stark verbesserten Funktion des CFTR-Proteins auszugehen, die sich langfristig in einer reduzierten Mortalität widerspiegeln wird (4)**.** Mortalität ist einer der vom IQWiG anerkannten patientenrelevanten Endpunkten.	*Schweißchloridkonzentration* Die Bestimmung der Chloridkonzentration im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet. In Studie 106 zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Schweißchloridkonzentration nach 24 Wochen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daher ist AbbVie der Auffassung, dass es sich bei der Schweißchloridkonzentration um einen patientenrelevanten Parameter handelt.	
2. Bewertung des Body Mass Index (BMI) als patientenrelevanten Parameter bei der CF Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Kör-pergröße 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 (4). 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 (5) auf eine Stellungnahme des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und die Publikation von Sharma et al. (2001), in denen der BMI als Endpunkt charakterisiert wird, der mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (5, 6)**.** Der BMI wurde im Kaftrio® Dossier als patientenrelevanter Endpunkt in Hinblick auf die Morbidität erfasst, dessen Effekte sich auch in einer Verbesserung hin-sichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten wider-spiegelte (5)**.**	*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 106 wurde die Veränderung des BMI sowie altersabhängigen des z-Scores von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen als Endpunkt erhoben. Die eingeschlossenen Kinder wiesen bereits bei Beginn der Studie ein Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße auf, welches im Normbereich der gesunden Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts liegt (z-Score). Es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit das zunehmende Alter und die Entwicklung der Patienten das Ergebnis beeinflusst.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
AbbVie ist ebenfalls der Auffassung, dass es sich bei dem BMI um einen patientenrelevanten Parameter handelt, der eine entsprechende Berücksich- tigung bei der Beurteilung eines Zusatznutzen finden sollte.	
3. Ergänzender 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 (3)**.** Die allgemeine Akzeptanz des **FEV1%** als **Prädiktor** für die **Mortalität** spiegelt sich auch in den EMA Richtlinien wider: **FEV1%** soll als **primärer Endpunkt** für die Erhebung der Lungenfunktion gewählt werden, weil dieses den **stärksten klinischen Prädiktor** der **Mortalität** darstellt (3)**.** Eine verringerte Lungenfunktion beschreibt als **patientenrelevanter Morbiditätsfaktor** das Ausmaß der mit CF assoziierten Erkrankung der Atemwege. Zudem stellt dieser Parameter einen etablierten und validierten Surrogatparameter für die mit CF assoziierte Mortalität dar (7)**.**	*forciertes exspiratorisches Ein-Sekunden-Volumen (FEV_1%)* Das forcierte Ein-Sekunden-Volumen (FEV_1), das als Anteil des forcierten Ein-Sekunden-Volumen am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV_1% dargestellt wird, wurde in den Studien 106 als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV_1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Darüber hinaus wurden in einer Untersuchung von Liou et al. (2001) in einem 5-Jahres Überlebensmodell die wichtigsten klinisch relevanten Faktoren der CF identifiziert (8). 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	
Zusammenfassend: AbbVie ist auf Basis der oben genannten Gründe der Auffassung, dass die Parameter • Schweißchloridkonzentration (**SwCL**), • Body Mass Index (**BMI**) und • forciertes Einsekundenvolumen (**FEV 1%**)	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
als „**patientenrelevante**“ **Parameter** anerkannt werden sollten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

Literaturverzeichnis

1. van Horck M, van de Kant K, et al. Risk factors for lung disease progression in children with cystic fibrosis. Eur Respir J. 2018;51(6).

2. EMA. Assessment report, Kaftrio (ivacaftor / tezacaftor / elexacaftor), EMEA/H/C/005269/0000 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kaftrio-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriffsdatum: 17.05.2022].

3. EMA. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis, EMEA/CHMP/EWP/9147/2008 2009. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf. [Zugriffsdatum: 17.05.2022].

4. G-BA. 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) 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6607/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-476_ZD.pdf. [Zugriffsdatum: 17.05.2022].

5. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Modul 4 B. Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Kaftrio) 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3963/2020-08-26_Modul4B_IVA-TEZ-ELX.pdf. [Zugriffsdatum: 17.05.2022].

6. Sharma R, Florea VG, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. Thorax. 2001;56(10):746-50.

7. de Boer K, Vandemheen KL, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. Thorax. 2011;66(8):680-5.

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

5.6 Stellungnahme Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e.V. (AGAM), der Forschungsgemeinschaft im Mukoviszidose e.V. (FGM) sowie der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP).

Datum	<< TT.Monat.JJJJ >>
Stellungnahme zu	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA; Handelsname Kaftrio) in Kombination mit Ivacaftor (IVA; Handelsname Kalydeco) für folgende CF-Patientengruppen ab 6 Jahren: - F508del/ F508del (D-774) - F508del/Gatingmutation (D-775) - F508del/Restfunktionsmutation (D-776) - F508del/andere oder unbekannte Mutation (D-777)
Stellungnahme von	***Prof. 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 ***PD 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 die Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose des Mukoviszidose e.V.** sowie **Fr. Dr. Jutta Hammermann** Oberärztin, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologin Universitäts-Mukoviszidose-Centrum Universitätsklinikum Carl-Gustav-Carus Fetscherstraße 74 01307 Dresden Jutta.Hammermann@uniklinikum-dresden.de **Für die Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AGAM, FGM, GPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Voranstellen möchten wir, dass diese Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWIG für Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ELX/TEZ/IVA, Kaftrio®) in Kombination mit IVA (Kalydeco®) für 6-11jährige PatientInnen mit Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) 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.	
Im Rahmen unserer Stellungnahme werden wir Zitate aus der Dossierbewertung des IQWIG zu dieser Therapie in der zu diskutierenden Indikations- und Altersgruppe sowie Stellungnahmen der EMA zur besseren Übersicht kursiv hervorheben und in Anführungszeichen stellen. Wir haben unsere Bewertung des Zusatznutzens, entsprechend den Prüfungen durch das IQWIG, untenstehend aufgeteilt in die Einzelbewertungen zu - F508del/ F508del (D-774) - F508del/Gatingmutation (D-775) - F508del/Restfunktionsmutation (D-776) - F508del/andere oder unbekannte Mutation (D-777)	Die Aussagen zum entsprechenden Verfahren werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Zusammenfassende Dokumentation des Verfahrens zur Patientengruppe mit entsprechender Mutation hingewiesen.

Stellungnehmer: AGAM, FGM, GPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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. VX19-445-116 (NCT NCT04353817) wurde als solche doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Studie durchgeführt. Die Studienergebnisse wurden am 16.05.2022 gemeldet (Auskunft ClinicalTrials.gov), sind aber noch nicht öffentlich. Die einreichenden Ärztinnen haben als Studienärztinnen an diesen Studien teilgenommen, sodass wir auch über verblindete Erfahrung mit dem Medikament verfügen (s. untenstehende Kommentare), wenngleich andere Mutationskombinationen vorlagen (*F508del*/“minimal function“; MF). Schließlich möchten wir – ebenfalls vorangestellt bezüglich aller geprüften Mutationskombinationen – bemerken, dass es medizinisch-biologisch durchaus plausibel ist, die in höheren Altersklassen dargestellten Wirkungen in diese Altersklasse der 6- bis 11-jährigen zu extrapolieren. Mukoviszidose ist eine genetisch bedingte, ab Geburt bestehende, chronisch-progressive Erkrankung. Verbesserungen des zugrundeliegenden funktionellen Defekts, wie sie durch CFTR-Modulatoren erzielt werden, wie das hier diskutierte Kombinationspräparat ELX/TEZ/IVA, wirken daher, unabhängig vom Alter, der Erkrankung entgegen. Lediglich die Manifestationen und damit auch die Möglichkeiten der klinischen Prüfung ändern sich altersabhängig.	

Stellungnehmer: AGAM, FGM, GPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die in der klinischen Versorgung und klinischen Forschung mit der Mukoviszidose befassten Ärzte widersprechen dem Gutachten des IQWiG, das dem CFTR-Modulator ELX/TEZ/IVA in der Altersgruppe der 6-11jährigen CF-PatientInnen bei allen geprüften Mutationskombaintionen, abgesehen von *F508del* im Kombination mit einer sogenannten „minimal function“ (MF) Mutationen, einen Zusatznutzen aufgrund fehlender Signifikanz in den Endpunkten Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen abspricht. Wir sehen für ALLE geprüften Mutationskombinationen einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der im Fall von - *F508del*-Homozygotie die beiden Dualtherapien Lumacaftor (LUM) mit IVA und TEZ/IVA betrifft (Prüfnummer D-774) - *F508del*/“residual function“ (RF) die Dualtherapie mit TEZ/IVA betrifft (Prüfnummer D-775) - *F508del*/“gating mutation“ (G) die Monotherapie mit IVA betrifft (Prüfnummer D-776). Bezüglich der Prüfnummer D-776 (*F508del*/andere oder unbekannte Mutation) liegt aus unserer Sicht ebenfalls ein erheblicher Zusatznutzen vor im Vergleich zur sogenannten „Basistherapie“, da für diese	

Stellungnehmer: AGAM, FGM, GPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mutationskombination und Altersgruppe bisher kein anderes CFTR-Modulatorpräparat zugelassen ist. Aufgrund unserer klinischen und wissenschaftlichen Erfahrung mit ELX/TEZ/IVA seit mehreren Jahren und seit Januar 2022 vermehrt in der Altersgruppe 6-11 Jahre aufgrund der EMA-Zulassung, möchten wir unseren Widerspruch zur Auffassung des IQWiG näher erläutern und im Folgenden einige Punkte der IQWiG-Bewertung aufgreifen (s. Absatz spezifische Aspekte).	
Zusammenfassung: Wir können eine kritische Diskussion der Studiendaten durch das IQWiG nachvollziehen, widersprechen aber der abschließenden Bewertung für ALLE geprüften Mutationskombinationen (Ziffern D-774, D-775, D-776 und D-777) mit *„Zusatznutzen nicht belegt“* aus folgenden Gründen: 1. Es wurden zwischenzeitlich Studien zu ELX/TEZ/IVA weitergeführt, sodass umfassendere zusätzliche Information und klinische Erfahrungen vorliegen bezüglich der Wirksamkeit der hier zu prüfenden Substanzkombination ELX/TEZ/IVA in der zu prüfenden Altersindikation, v.a. für PatientInnen mit einem *F508del*-Allel. Dies betrifft die doppelt-verblindete, placebo-kontrollierte VX19-445-116 Studie bei PatientInnen mit *F508del*/MF-Mutationskombination. 2. Aus unserer Sicht ist eine Extrapolierbarkeit von Daten älterer PatientInnen in die zu prüfende Altersgruppe möglich. Diesbezüglich liegen inzwischen zusätzliche Informationen aus der US-amerikanische post-approval PROMISE Studie vor für PatientInnen ≥12 Jahre mit allen	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für die Wirkstoffkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Handelsname Kaftrio). Kaftrio wurde als Orphan Drug zugelassen, hat jedoch die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Wirkstoffkombinationen Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt keine direkt vergleichenden Studien vor. Er legt die die einarmige offene Phase-III-Studie VX18-445-106 vor und überträgt zusätzlich die Ergebnisse der bereits vom G-BA bewerteten Studie VX18-445-109 bei Patientinnen und Patienten ab

Stellungnehmer: AGAM, FGM, GPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
hier zu prüfenden Mutationskombinationen, die vor und mindestens 6 Monate nach Einführung von ELX/TEZ/IVA untersucht wurden (1). 3. Zudem besteht aus unserer Sicht auch eine Extrapolierbarkeit von bestimmten Mutationskombinationen auf andere Mutationskombinationen aufgrund der biologisch-medizinischen Wirkweise von ELX/TEZ/IVA, die die Folgen der *F508del*-Mutation adressiert, die bei allen obigen Mutationskombinationen auf mindestens einem Allel vorliegt. Als Argument für diesen Zusammenhang dient, dass in der Gruppe der PatientInnen mit *F508del*/MF-Mutationskombination ein großer Anteil von PatientInnen vorliegt, die auf dem zweiten Allel eine sogenannte Stopmutation aufweisen. Nach *F508del* sind Stopmutationen die häufigste Mutationsgruppe bei CF-PatientInnen in Deutschland. Diese Mutationen führen zu fehlender Proteinsynthese. Das heißt, das Eiweiss, dessen Fehlfunktion zu Mukoviszidose führt, wird gar nicht gebildet. Dennoch wirkt ELX/TEZ/IVA bei diesen PatientInnen, der G-BA erkennt der Therapie bei diesen PatientInnen sogar einen beträchtlichen Zusatznutzen an. Die Wirkung von ELX/TEZ/IVA kann bei diesen PatientInnen nur über die Funktionsverbesserung des Proteins, dass durch die inkorrekte Information durch das *F508del*-Allel gebildet wird, erfolgen. Dessen Funktion ist durch Fehlfaltung durch die *F508del*-Mutation gestört, wird aber, wie verschiedenste Studiendaten zeigen, ausreichend verbessert, in eben einem Maß, das der G-BA für die Kombination *F508del*/MF als beträchtlichen Zusatznutzen anerkennt.	einem Alter von 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, auf Patientinnen und Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren. Darüber hinaus legt er einen nicht adjustierten, indirekten Vergleich einzelner Studienarme sowie einen mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich vor, welche beide nicht zur Ableitung einen Zusatznutzens geeignet sind. In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA von Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen (Beschluss vom 18. Februar 2021) auf Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe, angenommen wird. Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population lässt sich ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

Stellungnehmer: AGAM, FGM, GPP

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unsere wissenschaftliche und klinische Erfahrung mit ELX/TEZ/IVA in den letzten Jahren hat auch bei Schulkindern 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 6-11 Jahre nicht bewährt haben.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: s.o.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>F508del/ F508del (D-774)</u> *Anmerkung IQWIG:* *„Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen Dossierbewertung A22-16, A22-22 Version 1.0 IVA/TEZ/ELX und IVA (CF, 6 bis 11 J., F508del-Mutation, homozygot) 12.05.2022 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) - 19 - sind, liegen keine geeigneten Daten vor.“* Vorgeschlagene Änderung:	Für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA zur Behandlung von Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, legt der pharmazeutische Unternehmer, aufgrund fehlender direkt vergleichender Daten, die einarmige offene Phase-III-Studie VX18-445-106 (nachfolgend 106) vor. In der Studie 106 wurden Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Minimalfunktionsmutation aufweisen, eingeschlossen, je nach Teil der Studie unterschiedliche lang mit IVA/TEZ/ELX + IVA behandelt wurden (teil A: 15 Tage; Teil B: 24 Wochen). Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet für die frühe Nutzenbewertung nur die Teilpopulation der homozygoten Kinder des Teil B der Studie. Zusätzlich bezieht sich der pharmazeutische Unternehmer auf die Ergebnisse der bereits vom G-BA bewerteten Studie VX18-445-109[17]

[17] Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del-Mutation))

Stellungnehmer: s.o.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es liegen geeignete Daten vor, die den Zusatznutzen von ELX/TEZ/IVA bei PatientInnen mit F508del Homozygotie belegen. Dies begründet sich durch die folgenden Sachverhalte. Zwischenzeitlich wurde VX19-445-116 (NCT NCT04353817) als doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Studie bei Patienten zwischen 6 und 11 Jahren mit *F508del*/MF Mutationskombination abgeschlossen. Die Studienergebnisse wurden am 16.05.2022 gemeldet (Auskunft ClinicalTrials.gov), sind aber noch nicht öffentlich. Wir haben an dieser Studie teilgenommen und können bestätigen, dass wir uns im ersten, verblindeten Teil der Studie trotz Verblindung rasch sehr sicher sein konnten welcher Patient/welche Patientin Verum und welcher Patient/welche Patientin Placebo erhielt, da es bei einem Teil der StudienteilnehmerInnen zu sehr deutlichen pulmonalen und gastrointestinalen Verbesserungen kam (vergleichbar dem klinischen Effekt bei älteren CF-PatientInnen, die diese Wirkstoffe nach Zulassung rezeptiert erhielten), während diese Verbesserung bei anderen ausblieb. Inzwischen sind alle beteiligten PatientInnen in der open-label-extension-Phase und	(nachfolgend 109) bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, und legt einen mutationsübergreifenden adjustierten indirekten Vergleich zur RCT VX19-445-116[18] vor. Hierbei geht der pharmazeutische Unternehmer von einer Übertragbarkeit der alters- und mutationsübergreifenden Daten auf die hier zu betrachtende Patientenpopulation der Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren aus. Darüber hinaus legt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend die Ergebnisse der Verlängerungsstudie VX19-445-107, einen nicht adjustierten, indirekten Vergleich einzelner Arme der Studie 106 mit IVA/TEZ/ELX + IVA zu den Studien VX15-661-113, VX13-809-011 und VX14-809-109 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ohne Brückenkomparator vor, welcher jedoch aufgrund unvollständigen und unzureichend aufgearbeiteten Angaben zur Vergleichbarkeit der in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie der Ergebnisse nicht heran gezogen werden kann.

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/584/

[18] Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor / Tezacaftor / Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ab 6 bis ≤ 11 Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/793/

Stellungnehmer: s.o.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erhalten Verum, hier gab es bei denen, die im verblindeten Teil kein Ansprechen zeigen, denselben Sprung in pulmonaler und abdomineller Symptomatik bei Übergang in die open-label-extension-Phase. Das klinische Verhalten nach dem offiziellen Wechseldatum bestätigte dabei unsere Einschätzung und sollte – trotz bisher fehlender Veröffentlichung – als Bestätigung für die Wirkung von ELX/TEZ/IVA in dieser Altersgruppe herangezogen werden. Diese in der obigen Studie VX19-445-116 geprüfte Mutationskombination (*F508del*del/MF) wurde vom IQWIG auch als diejenige gesehen, die einen beträchtlichen Zusatznutzen aufweist. Sie ist aufgrund der hohen Anzahl von Stopmutationen innerhalb der deutschen MF-Mutationspopulation als besonders schwer durch CFTR-Modulatortherapie therapierbar einzuschätzen. Patienten mit Stopmutationen produzieren kein funktionsfähiges Protein, so dass die Wirkung von ELX/TEZ/IVA alleine durch die Wirkung auf das fehlgefaltete F508del-Protein zurückzuführen ist. Bei den *F508del*-homozygoten Patienten, für die das IQWIG keine Zusatznutzen sieht, kann ELX/TEZ/IVA demnach sogar rechnerisch auf die doppelte F508del-Proteinmenge wirken, so dass die funktionsverbessernden	

Stellungnehmer: s.o.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Effekte von ELX/TEZ/IVA in der *F508del*-homozygoten Gruppe mindestens genauso groß sind, wie in der *F508de*l/MF-Gruppe. Zwischenzeitlich konnte außerdem in einer US-amerikanischen post-approval Studie mit >400 Patienten ≥12 Jahren für Patienten mit LUM/IVA oder TEZ/IVA Vortherapie sehr deutlich gezeigt werden, dass nach 6 Monaten, d.h. den vom IGWIG favorisierten 24 Wochen, die Wirkung von ELX/TEZ/IVA der Wirkung von LUM/IVA oder TEZ/IVA überlegen ist (1). Diese Effekte betreffen bezüglich LUM/IVA nur Patienten mit *F508del*-Homozygotie und auch unter den Patienten, die mit TEZ/IVA vorbehandelt wurden, ist ein großer Anteil homozygot für das *F508del*-Allel, da die zweite Mutationskombination, *F508del*/RF, für die TEZ/IVA zugelassen ist, eine wesentlich kleinere Patientengruppe umfasst. Diese Daten belegen also sehr deutlich, den Zusatznutzen von ELX/TEZ/IVA bei Patienten mit *F508del*-Homozygotie. Wir möchten bezüglich der Einschätzung des IQWIG, dass ein Zusatznutzen für diese Mutationskombination im Vergleich zu den ebenfalls zugelassenen Kombinationspräparaten LUM/IVA oder TEZ/IVA nicht belegbar sei, zudem darauf hinweisen, dass der G-BA für *F508del*-homozygote Patienten ≥12 Jahren einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt hat. Wenngleich wir der Beurteilung des	

Stellungnehmer: s.o.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	IQWIG folgen können, dass für die hier zu beurteilende Altersklasse nur die einarmige Studie VX18-445-106 vorliegt und in VX19-445-116 eine andere Vergleichstherapie vorliegt (LUM/IVA bzw. TEZ/IVA für *F508del* homozygote Patienten vs. Supportivtherapie für *F508del*/MF Patienten), so möchten wir mit Nachdruck auf unsere obige Einschätzung bzgl. der Möglichkeit der Extrapolation von Studienergebnissen mit Patienten ab 12 Jahren hinweisen. Für die Altersgruppe ab 12 Jahren existiert die randomisierte 24-wöchige VX18-445-119-Studie, die einen deutlichen Zusatznutzen von ELX/TEZ/IVA im Vergleich zu TEZ/IVA in gesundheitsbezogener Lebensqualität und Spirometrie bei *F508del*-homozygoten Patienten zeigt (2). Diese Studie bestätigt damit die Einschätzung des G-BA eines erheblichen Zusatznutzens für Patienten ab 12 Jahren mit homozygoter *F508del*-Mutationskombination vom 18.02.2021. Es erscheint uns unverständlich, dass jüngere Kinder, die bei einer chronisch-progressiven Erkrankung wie der Mukoviszidose perspektivisch am meisten von einer funktionsverbessernden Therapie profitieren werden, insbesondere auch im Hinblick auf die Mortalität, hier schlechter gestellt werden sollen als erwachsene Patienten.	

Stellungnehmer: s.o.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung IQWIG: *„…der pU keine Daten vorlegt, die eine Übertragung von Effekten (Intervention vs. Vergleichstherapie) über unterschiedliche Mutationstypen stützen."* Vorgeschlagene Änderung: Wir schließen uns dieser Einschätzung grundsätzlich an. Allerdings müssten für derartige Übertragungen klinischer Daten Studien durchgeführt werden, die eine derart hohe Fallzahl einschließen, wie sie möglicherweise aufgrund der Seltenheit einzelner Mutation mit Allelfrequenzen <1% nicht einmal aus Registerauswertungen erhebbar sind. Aus den folgenden Gründen, schlagen wir allerdings vor, die Stellungnahme zu ändern in „Verschiedene Untersuchungen können die Übertragbarkeit zwischen unterschiedlichen Mutationskombinationen aufzeigen". Dies betrifft verschiedene funktionelle Untersuchungen der CFTR-Funktion, wie den konventionellen Schweisstest, die nasale Potentialdifferenzmessung	<u>Bewertung bezüglich einer Übertragung des Zusatznutzens</u> Obgleich die oben beschriebene Studie 106 aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, liefert sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens. Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) zu IVA/TEZ/ELX (Kaftrio)[19] ist zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie 106 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von bereits zugelassenen Patientenpopulationen (Jugendliche ab 12 Jahren, Erwachsene) auf die 6 bis 11 Jahre alten Kinder, die homozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, herangezogen wurde. Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit gleicher Mutation sind auch für den G-BA ausschlaggebend für einen Evidenztransfer. Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbbare Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen

[19] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_de.pdf

Stellungnehmer: s.o.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und die intestinale Kurzschlußstrommessung, die sehr sensitiv das Ausmaß der CFTR-Funktionsverbesserung erfassen. Hier konnten wir zeigen, dass *F508del*-homozygote PatientInnen eher stärker von ELX/TEZ/IVA profitieren als PatientInnen mit der Mutationskombination *F508del*/MF (3). Vergleicht man die Effekte, die durch ELX/TEZ/IVA erzielt werden (3), mit den Effekten, die wir bei Patienten mit *F508del*-Homozygotie und LUM/IVA feststellen konnten (4), so zeigt dieser Vergleich, dass das Ausmaß der Funktionsverbesserung bei Patienten mit dieser Mutationskombination durch LUM/IVA geringer ist als durch ELX/TEZ/IVA. Wir konnten in diesen Untersuchungen keine Korrelation zwischen Funktionsverbesserung und Lungenfunktionsverbesserung für ELX/TEZ/IVA zeigen konnten. Da diese funktionellen Untersuchungen extrem aufwendig sind (Zeitaufwand/PatientIn: ca. 6 Stunden/Parameter), konnten wir keine größere Kohorte rekrutieren, was diesem fehlenden Zusammenhang am ehesten zugrunde liegt. Denn in einer vergleichbaren Kohorte in den USA unter Einschluss vieler CF-Zentren, in der als funktioneller Parameter Schweißchlorid gemessen wurde, gelang bei >400 PatientInnen der Nachweis eines Zusammenhangs zwischen der funktionellen	Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die hier relevante Patientenpopulation der 6 bis 11 Jahre alten Kinder mit denen der älteren Patientinnen und Patienten identisch. Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. 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 IVA/TEZ/ELX + IVA-Arm stärker bei den Patientinnen und Patienten im Alter ab 12 Jahren im Vergleich zu den Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich einer F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ist sowohl für Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren als auch für ältere Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren identisch (Lumacaftor/Ivacaftor bzw. Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor). Insofern ist

Stellungnehmer: s.o.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verbesserung des CFTR-Kanals, gemessen als Schweißchlorid, und der Verbesserung der Lungenfunktion, gemessen als FEV1 (1). Wir gehen daher davon aus, dass die wesentlich sensitiveren Parameter, die wir in unserer Analyse erhoben haben, durchaus geeignet sind, die stärkere Wirkung von ELX/TEZ/IVA im Vergleich zur Vergleichstherapie mit LUM/IVA oder TEZ/IVA aufzudecken und dass das Ausmaß dieser Funktionsverbesserung in einem direkten Zusammenhang mit dem Ausmaß der Lungenfunktionsverbesserung steht.	dadurch ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gegeben. Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt. In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung bei vergleichbarer Pathophysiologie vorliegt, und unter Berücksichtigung der vorgelegten Daten der Studie 106 bei Kindern ab 6 bis 11 Jahren, die im Vergleich zu den bereits bewerteten Studie 109 bei Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren auf weitestgehend gleichgerichtete Effekte in der Wirksamkeit hinweisen, sowie angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird von einer Übertragbarkeit der positiven Effekte von IVA/TEZ/ELX + IVA ausgegangen. In der Studie 109 wurde bei den älteren Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber TEZ/IVA + IVA abgeleitet. Hierbei wird insbesondere auf die Vorteile in den Endpunkten pulmonale

Stellungnehmer: s.o.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Exazerbationen, den Domänen des CFQ-R zur Morbidität (Atmungssystem und Gewichtsprobleme) und den Domänen des CFQ-R zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (körperliches Wohlbefinden, Vitalität, Rollenfunktion, Therapiebelastung und subjektive Gesundheitseinschätzung) abgestellt, in denen ein Zusatznutzen von IVA/TEZ/ELX + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden konnte. <u>Fazit</u> In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von IVA/TEZ/ELX + IVA von Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren auf Kinder im Alter von 6 bis 11 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe, angenommen wird. Zusammengenommen ergibt sich für IVA/TEZ/ELX + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, auf Grundlage der Ergebnisse der Studie VX19-445-106 sowie

Stellungnehmer: s.o.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		der Ergebnisse der Studie VX18-445-109 bei Jugendlichen und Erwachsenen ab 12 Jahren, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der aufgrund der limitierten verfügbaren Evidenz vom Ausmaß nicht quantifizierbar ist.
	<u>*F508del*/G (D-775)</u> *Anmerkung IQWIG:* 6. *Trotz fehlender Evidenz beansprucht der pU im vorliegenden Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen, indem er den Zusatznutzen von Patientinnen und Patienten derselben Altersgruppe mit abweichendem Mutationstyp bzw. von älteren Patientinnen und Patienten mit demselben Mutationstyp auf die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet überträgt.* *Das Vorgehen des pU ist nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ivacaftor abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet.* *Die maßgebliche Studie VX18-445-104, die der pU für seine Argumentation zur Übertragung des Zusatznutzens von Patientinnen*	Die Aussagen zum entsprechenden Verfahren werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Zusammenfassende Dokumentation des Verfahrens zur Patientengruppe mit entsprechender Mutation hingewiesen.

Stellungnehmer: s.o.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und Patienten ab 12 Jahren heranzieht, wurde bereits im Rahmen der Nutzenbewertungen zu dieser Altersgruppe (Dossierbewertungen A21-71 und A21-74) aufgrund einer zu kurzen Studiendauer als nicht geeignet eingeschätzt, und der Zusatznutzen wurde für diese Altersgruppe als nicht belegt bewertet. Damit liegen unabhängig davon, ob die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren auf die Altersgruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet möglich ist, für keine der beiden Altersgruppen relevante Ergebnisse für Patientinnen und Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem 2. Allel eine Gating-Mutation (inklusive der R117H-Mutation) aufweisen, vor. Vorgeschlagene Änderung: Wir teilen diese Auffassung nicht sondern halten das Vorgehen für korrekt, da inzwischen eine Vielzahl von Studien, inklusive post-approval-Studien vorliegt, die z.T. von uns selbst durchgeführt wurden, die sehr eindeutig zeigen, dass bereits nach kürzeren Zeiträumen deutliche Effekte sowohl bezüglich der CFTR-Funktion bei allen untersuchten CFTR-Modulatoren nachzuweisen sind (3-5), wie auch für ELX/TEZ/IVA bezüglich sensitiven Surrogatparametern für die CF-Lungenerkrankung (6).	

Stellungnehmer: s.o.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die erreichten Zusatzeffekte von ELX/TEZ/VA im Vergleich zur best supportive care (BSC)- und CFTR-modulierenden Vergleichstherapie mit IVA allein waren sehr deutlich (u.a. Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1) um 5.8% gegenüber der Vergleichstherapiegruppe). Zwischenzeitlich konnte zudem in einer US-amerikanischen post-approval-Studie mit >400 PatientInnen für PatientInnen mit der häufigsten Gatingmutation *G551D* sehr deutlich gezeigt werden, dass nach 6 Monaten, d.h. den vom IQWIG favorisierten 24 Wochen, die Wirkung von ELX/TEZ/IVA der Wirkung von IVA alleine bei PatientInnen mit Gatingmutationen überlegen ist (1). Diesbezüglich erscheint biologisch nicht plausibel, dass sich die Therapieeffekte bei Gatingmutationen im Gegensatz zur Situation bei anderen CFTR-Mutationskombinationen über längere Zeiträume abschwächen sollten. Im Gegenteil, es ist eher zu erwarten, dass bei allen Mutationskombinationen die Wirkung einer effektiven CFTR-Modulationstherapie über längere Zeiträume zunimmt, wie dies in einigen Langzeitstudien für IVA bereits gezeigt werden konnte (7). Dies wird insbesondere bei der Mutationskombination *F508del*/Gating zutreffen, da bei dieser Mutationskombination neben der Therapie der Gatingmutation durch IVA, für die es Daten	

Stellungnehmer: s.o.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zur langanhaltenden Wirksamkeit gibt (7), die *F508del*-Mutation durch die Wirkung des Kombinationspräparats ELX/TEZ/IVA optimiert wird.	
	<u>*F508del*/RF (D-776)</u> *Anmerkung IQWIG:* *„Die maßgebliche Studie VX18-445-104, die der pU für seine Argumentation zur Übertragung des Zusatznutzens von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren heranzieht, wurde bereits im Rahmen der Nutzenbewertungen zu dieser Altersgruppe (Dossierbewertungen A21-72 und A21-75) aufgrund einer zu kurzen Studiendauer als nicht geeignet eingeschätzt, und der Zusatznutzen wurde für diese Altersgruppe als nicht belegt bewertet. Damit liegen unabhängig davon, ob die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren auf die Altersgruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet möglich ist, für keine der beiden Altersgruppen relevante Ergebnisse für Patientinnen und Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem 2. Allel eine RF-Mutation aufweisen, vor.“*	Die Aussagen zum entsprechenden Verfahren werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Zusammenfassende Dokumentation des Verfahrens zur Patientengruppe mit entsprechender Mutation hingewiesen.

Stellungnehmer: s.o.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Wir teilen diese Auffassung nicht, da inzwischen eine Vielzahl von Studien, inklusive post-approval Studien vorliegt, die z.T. von uns selbst durchgeführt wurden, die sehr eindeutig zeigen, dass bereits nach kürzeren Zeiträumen deutliche Effekte sowohl bezüglich der CFTR-Funktion bei allen untersuchten CFTR-Modulatoren nachzuweisen sind (3-5), wie auch bezüglich sensitiven Surrogatparametern für die CF-Lungenerkrankung (6). Auch hier erscheint biologisch nicht plausibel, dass sich die Therapieefekte bei RF-Mutationen im Gegensatz zur Situation bei anderen CFTR-Mutationskombination über längere Zeiträume abschwächen sollten. Im Gegenteil, es ist eher zu erwarten, dass bei allen Mutationskombinationen die Effekte einer effektiven CFTR-Modulatotionstherapie über längere Zeiträume zunehmen, wie dies in einigen Langzeitstudien für IVA bereits gezeigt werden konnte (7). Auch hier gibt es Anhaltspunkte aus der US-amerikanischen post-approval Studie „PROMISE“, dass die Therapie mit ELX/TEZ/IVA der Therapie mit TEZ/IVA bei *F508del*/RF-Mutationskombination überlegen ist. Die Mutationskombination *F508del*/RF stellt neben	

Stellungnehmer: s.o.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	F508del-Homozygotie eine Indikation für die Therapie mit TEZ/IVA dar, weshalb in dieser Studie bei allen Patienten, die zuvor TEZ/IVA erhielten, über sechs Monate zusätzliche Effekte durch ELX/TEZ/IVA festgestellt werden konnten (1).	
	<u>*F508del/*andere oder nicht identifizierte Mutation (D-777)</u> *Anmerkung IQWIG:* *„Als zentrales Argument führt der pU in seiner Diskussion der Übertragbarkeit des Zusatznutzens zwischen unterschiedlichen Mutationstypen an, dass die Wirkung der Therapie von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor auf dem Proteinprodukt des CFTR-Allels mit der F508del-Mutation basiere und weitgehend unabhängig von der Mutation auf dem 2. Allel des CFTR-Gens sei.“* Vorgeschlagene Änderung: Wir unterstützen den Ansatz des IQWIG, gemäß den Vorgaben der EMA die Ergebnisse randomisiert-kontrollierter Studien für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Diese liegen für die Gruppe der CF-PatientInnen, die ein *F508del*-Allel in Kombination mit einer nicht-Minimalfunktions-, nicht-Gating- und nicht-	Die Aussagen zum entsprechenden Verfahren werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Zusammenfassende Dokumentation des Verfahrens zur Patientengruppe mit entsprechender Mutation hingewiesen.

Stellungnehmer: s.o.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Restfunktionsmutation haben oder bei denen die zweite Mutation nicht identifiziert werden konnte, die aber sonst die Diagnosekriterien der CF erfüllen (nachgewiesene CFTR-Funktionseinschränkung in Kombination mit einer für CF typischen Klinik), tatsächlich nicht vor. Allerdings empfehlen wir eine Änderung dahingehend, dass wir feststellen, dass verschiedene Studien hinreichend belegen, dass die Wirkung der Therapie von ELX/TEZ/IVA optimiert ist für das fehlgefaltenen Proteins, das durch die *F508del*-Mutation verursacht ist, so dass alle Patienten, die wenigstens eine *F508del* Mutation tragen von dieser Therapie i.S. eines Zusatznutzens profitieren. Die Durchführung von klinischen Studien ist in dieser Population aufgrund der Seltenheit der „anderen“ Mutationen schwierig, die PatientInnenzahl ist limitiert. Dies liegt daran, dass es über 2000 bekannte Mutationen im CF-verursachenden *CFTR*-Gen gibt, von denen aber nur die 8 häufigsten Mutationen eine Frequenz von >1% haben. Es ist zu berücksichtigen, dass nur 3,5% der CF-Patient*innen mit einem *F508del*-Allel eine unbekannte 2. Mutation haben. Bei den CF-PatientInnen, die neben dem *F508del*-Allel eine nicht-Minimalfunktions-, nicht-Gating- und nicht-Restfunktionsmutation haben, ist die individuelle zweite Mutation sehr selten. Da in	

Stellungnehmer: s.o.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Deutschland überwiegend CF-PatienIinnen mit Migrationshintergrund in diese Gruppe fallen, würde eine Entziehung des Zugangs zu der ELX/TEZ/IVA-Therapie zu einer Schlechterstellung dieser CF-PatientInnen führen. Da es sich insgesamt um eine sehr kleine CF-Patientengruppe handelt, ist der Kostenfaktor gering. Wir merken hinsichtlich dieser Mutationskombination zudem erneut an, dass die Wirkung von ELX/TEZ/IVA bei CF-PatientInnen, die neben *F508del* auf dem zweiten Allel eine unbekannte Mutation aufweisen, mindestens so gut ist, wie bei Patienten, die auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation aufweisen, eine Mutationskombination, für die der G-BA einen erheblichen Zusatznutzen bestätigt sieht. Die biologisch-medizinische Wirkung von ELX/TEZ/IVA ist für die Wirkung auf das mutierte *F508del*-Allel optimiert. Dieses ist bei den CF-PatientInnen *F508del*/"andere oder unbekannt" gleichartig vorhanden. In den Studien bei CF-PatientInnen mit *F508del*/MF-Mutation, bei denen in der absoluten Mehrheit nur das *F508del*-Allel zu Proteinproduktion führt, weil viele PatientInnen Stopmutationen auf dem zweiten Allel aufweisen, zeigten sich nach 24 Wochen Therapie mit ELX/TEZ/IVA eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1) um 14.3%, eine	

Stellungnehmer: s.o.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	signifikante Reduktion der Rate pulmonaler Exazerbationen, eine Reduktion des Schweißchloridwertes um 42mmol/l, eine Verbesserung der mittels CFQ-R erhobenen Lebensqualität um 20.2 Punkte (die minimale klinisch relevante Differenz bei diesem Scoringsystem liegt bei 4 Punkten) und eine Verbesserung des BMI um 1kg/m^2. Aus der klinischen Erfahrung in der Behandlung einzelner CF-PatientInnen mit *F508del*/"andere" seit Erteilung der Zulassung lässt sich dies auch im klinischen Alltag bestätigen: die PatientInnen sind deutlich stabiler, zeigen eine Reduktion des Schweißchlorids, eine Verbesserung der Lungenfunktion, nehmen an Gewicht zu und berichten von einer deutlichen Verbesserung ihrer Lebensqualität. Somit besteht aus unserer ärztlichen Sicht ein Zusatznutzen. Zusammenfassend ist es ethisch unserer Meinung nach nicht vertretbar, nach den bislang bereits vorliegenden langfristigen Erfahrungen aus dem klinischen Alltag, die Therapie mit ELX/TEZ/IVA erneut in Placebo-kontrollierten Studien zu prüfen, sondern vielmehr sollten neben den Open-Label-Studiendaten Verlaufsdaten aus dem Deutschen Mukoviszidose-Register i.S. von Postzulassungsstudien herangezogen werden, um den Nutzen der Therapie in den genannten Patientengruppen zu überprüfen,	

Stellungnehmer: s.o.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vergleichbar zu anderen orphan drug-Verfahren, wie beispielsweise für Zolgensma. Eine andere Möglichkeit wäre die Festlegung eines Dokumentationsverfahrens seitens des G-BA, mit dem die CF-Behandler anhand von definierten Kombinationen von Surrogatparametern und/oder klinischen Parametern ein Zusatznutzen nach Einführung der Therapie mit ELX/TEZ/IVA bei diesen seltenen Mutationen, individuell nachgewiesen werden muss, z.B. durch Schweisschloridmessungen oder erweiterte elektrophysiologische Verfahren (3), Spirometrie, Auswaschlungenfunktion, MRT oder BMI.	

Literaturverzeichnis

1. **Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, Gelfond D, Hoffman LR, Kelly A, Narkewicz MR, Pittman JE, Ratjen F, Rosenfeld M, Sagel SD, Schwarzenberg SJ, Singh PK, Solomon GM, Stalvey MS, Clancy JP, Kirby S, Van Dalfsen JM, Kloster MH, Rowe SM, group PS.** 2022. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med **205:**529-539.

2. **Sutharsan S, McKone EF, Downey DG, Duckers J, MacGregor G, Tullis E, Van Braeckel E, Wainwright CE, Watson D, Ahluwalia N, Bruinsma BG, Harris C, Lam AP, Lou Y, Moskowitz SM, Tian S, Yuan J, Waltz D, Mall MA, group VXs.** 2022. Efficacy and safety of elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor versus tezacaftor plus ivacaftor in people with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a 24-week, multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, phase 3b trial. Lancet Respir Med **10:**267-277.

3. **Graeber SY, Vitzthum C, Pallenberg ST, Naehrlich L, Stahl M, Rohrbach A, Drescher M, Minso R, Ringshausen FC, Rueckes-Nilges C, Klajda J, Berges J, Yu Y, Scheuermann H, Hirtz S, Sommerburg O, Dittrich AM, Tummler B, Mall MA.** 2022. Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on CFTR Function in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two F508del Alleles. Am J Respir Crit Care Med **205:**540-549.

4. **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.** 2018. 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 **197:**1433-1442.

5. **Graeber SY, Hug MJ, Sommerburg O, Hirtz S, Hentschel J, Heinzmann A, Dopfer C, Schulz A, Mainz JG, Tummler B, Mall MA.** 2015. Intestinal Current Measurements Detect Activation of Mutant CFTR in Patients with Cystic Fibrosis with the G551D Mutation Treated with Ivacaftor. Am J Respir Crit Care Med **192:**1252-1255.

6. **Graeber SY, Renz DM, Stahl M, Pallenberg ST, Sommerburg O, Naehrlich L, Berges J, Dohna M, Ringshausen FC, Doellinger F, Vitzthum C, Rohmel J, Allomba C, Hammerling S, Barth S, Ruckes-Nilges C, Wielputz MO, Hansen G, Vogel-Claussen J, Tummler B, Mall MA, Dittrich AM.** 2022. Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two F508del Alleles. Am J Respir Crit Care Med doi:10.1164/rccm.202201-0219OC.

7. **Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, Higgins M, Konstan MW, Sawicki GS, Elbert A, Charman SC, Marshall BC, Bilton D.** 2020. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. J Cyst Fibros **19:**68-79.

5.7 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	7. Juni 2022
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Paul Bussilliat, 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 16. Mai 2022 eine Nutzenbewertung für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio) von Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH veröffentlicht. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor ist zugelassen im neuen Anwendungsgebiet zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. Der G-BA legt als zweckmäßige Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor fest. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da eine Übertragung der Effekte (Intervention vs. Vergleichstherapie) über unterschiedliche Mutationstypen nicht durch Daten gestützt wird. Der Hersteller beansprucht im Dossier insgesamt einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die	Die Ausführungen zum allgemeinem Verfahren des G-BA werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	
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	Die Ausführungen zum allgemeinem Arbeitsweise des IQWiG werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (D-773 bis D-777) + Ivacaftor (D-793 bis D-797)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 27. Juni 2022

von 12:09 Uhr bis 13:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.**:

Herr Spona

Herr Dr. Dr. Patchev

Herr Heyne

Herr Petry

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

Frau Martin

Herr Kahnert

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

Frau Dr. Dietz

Frau Haberditzl

Angemeldete Teilnehmende der **Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V. (AGAM), der Forschungsgemeinschaft im Mukoviszidose e. V. (FGM) sowie der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP)**:

Frau Prof. Dr. Dittrich

Frau Dr. Brinkmann

Frau Dr. Stahl

Frau Dr. Hammermann

Angemeldeter Teilnehmender des **Mukoviszidose-Zentrums Universitätsklinikum Essen**:

Herr Dr. Stehling

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

Herr Dr. Wilken

Herr Dr. Boenisch

Angemeldeter Teilnehmende des **Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:09 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel. Zunächst Entschuldigung, wir sind neun Minuten nach der Zeit, aber die vorherige Anhörung hat etwas länger gedauert. Wir haben jetzt eine ganze Reihe von kombinierten Verfahren. Das sind zum einen die Verfahren D-773 bis D-777 und dann spiegelbildlich D-793 bis D-797. Wir sprechen über Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose, und zwar im Alter von 6 bis 11 Jahren. Hier haben wir es mit verschiedenen Anwendungsgebieten zu tun, zum einen heterozygot F508del- und MF-Mutation, dann homozygot F508del-Mutation, dann heterozygot F508del- und Gating-Mutation, dann heterozygot F508del- und RF-Mutation und heterozygot F508del- und unbekannte andere Mutationen. Der Anlass dieser Anhörung und Nutzenbewertung ist das neue Anwendungsgebiet für die Altersgruppe von 6 bis 11 Jahren. Vor diesem Hintergrund haben wir uns heute mit diesen Wirkstoffen in Kombination zu beschäftigen.

Wir haben schriftliche Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Vertex Pharmaceuticals, von der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte im Mukoviszidose e. V., der Forschungsgemeinschaft im Mukoviszidose e. V. sowie der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie. Herr PD Dr. Stehling vom Mukoviszidose-Zentrum des Universitätsklinikums Essen hat eine Stellungnahme abgegeben, als weitere Verbände und pharmazeutische Unternehmen BIO Deutschland, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, AbbVie zum Anwendungsgebiet B und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt die Anwesenheit feststellen, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für Vertex Pharmaceuticals müssten zugeschaltet sein Herr Spona, Herr Dr. Dr. Patchev, Herr Heyne, Herr Petry, für die AGAM, die FGM und die GPP Frau Prof. Dr. Dittrich, Frau Dr. Brinkmann, Frau Dr. Stahl, Frau Dr. Hammermann, für das Mukoviszidosezentrum Universitätsklinikum Essen Herr Dr. Stehling, für BIO Deutschland Frau Martin und Herr Kahnert, für den BPI Herr Wilken und Herr Boenisch, für AbbVie Frau Dietz und Frau Haberditzl sowie für den vfa Herr Bussilliat. Sie waren schon die ganze Zeit bei uns und sind immer noch da. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einleitend zu den wesentlichen Punkten Stellung zu nehmen. Danach werden wir in die Frage- und Antwortrunde eintreten. Wer macht das für den pU? – Das ist Herr Petry. Bitte schön.

Herr Petry (Vertex): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einführenden Worte. Wir freuen uns, dass wir heute mit Ihnen gemeinsam erneut über die Triple-Kombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor sprechen dürfen. Anlass hierfür ist die Indikationserweiterung auf die Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren. Mein Name ist Dennis Petry, ich bin bei Vertex im Market Access tätig und habe das Dossier für die Triple-Kombination in eben dieser Patientengruppe verantwortet.

Bevor wir inhaltlich starten, möchte ich Ihnen gern die Kollegen an meiner Seite vorstellen bzw. sich durch das derzeitige Format gern selbst kurz vorstellen lassen. Herr Spona.

Herr Spona (Vertex): Schönen guten Tag! Mein Name ist Christian Spona, ich bin heute hier in meiner Rolle als Market Access Direktor und leite dementsprechend das deutschen Market Access Team.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Schönen guten Tag, meine Damen und Herren! Mein Name ist Alexandre Patchev. Ich bin Arzt und bei Vertex in der Medizin für die pädiatrischen Indikationserweiterungen zuständig.

Herr Heyne (Vertex): Hallo, mein Name ist Marvin Heyne, ich bin bei Vertex in der globalen Biostatistik tätig und habe das deutsche Market Access Team bei der Dossiererstellung unterstützt.

Herr Petry (Vertex): Vielen Dank an die Kollegen. – Die Triple-Kombination Ivacaftor/ Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor ist bereits seit ihrer Zulassung ein Durchbruch in der Therapie der Mukoviszidose. Mittlerweile – nicht ganz zwei Jahre nach der Zulassung – ist sie bereits als der neue Therapiestandard in der Mukoviszidose im klinischen Alltag angekommen. Die Mukoviszidose, oft auch zystische Fibrose oder abgekürzt CF genannt, ist eine angeborene seltene und lebensverkürzende Erkrankung. Sie betrifft verschiedene Organe, doch immer ist auch die Lunge beteiligt. So ist die bei Weitem häufigste Todesursache die Lungenerkrankung. Acht von zehn der Betroffenen sterben. Das mediane Sterbealter liegt in Deutschland bei lediglich 34 Jahren.

Die Ursache der CF sind Mutationen, also Fehler im Erbgut, im sogenannten CFTR-Gen, das das CFTR-Protein kodiert. Mit den sogenannten CFTR-Modulatoren ist es möglich, spezifisch durch diese Mutation verursachte Fehler im CFTR-Protein zu korrigieren. Damit wird die zugrunde liegende Krankheitsursache adressiert, sodass die Krankheitsprogression durch die CFTR-Modulation gebremst wird.

Die Triple-Kombination ist der effektivste und für die meisten Patienten einsetzbare CFTR-Modulator. Sie ist bei allen Patienten ab 6 Jahren indiziert, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Dies wurde anhand der klinischen Daten gezeigt und in der Zulassung durch die EMA anerkannt. Somit können nun aktuell 85 % der CF-Patienten ab 6 Jahren in Deutschland mit dieser hocheffektiven Therapie versorgt werden, und das ist im doppelten Sinne ein Fortschritt. Zum einen profitieren die jüngeren Patienten nun unmittelbar von der unbestrittenen Wirksamkeit der Triple-Kombination, und zum anderen macht eine frühe Therapie aufgrund des progressiven Charakters der Krankheit über die Jahre hinweg langfristig einen erheblichen Unterschied für die Patienten. Erhebliche Spätfolgen können vermieden werden oder treten später ein. Je früher die Therapie initiiert werden kann, desto besser.

Die Wirksamkeit der Triple-Kombination basiert auf dem Vorhandensein eines F508del-Allels. Dennoch möchten wir gern insbesondere auf zwei spezifische Patientenpopulationen eingehen, für die der G-BA bei Patienten ab 12 Jahren im vergangenen Jahr bereits einen erheblichen Zusatznutzen ausgesprochen hat. Für die Patienten mit Minimalfunktionsmutation liegt eine 24-wöchige kontrollierte Studie vor. In dieser zeigen sich neben einer deutlichen Reduktion der pulmonalen Exazerbationen auch erhebliche Verbesserungen der Lungenfunktion, der Gedeihparameter sowie der Schweißchlorid-konzentration. Alle diese Endpunkte sind hochgradig patientenrelevant und haben vergleichbare Ergebnisse wie damals bei den Patienten ab 12 Jahren. Somit ist eine deutliche Verbesserung in dieser Population zu sehen, die einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigt.

Für die Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation sind, haben wir die Zulassungsstudie vorgelegt. Diese wird gestützt von 24-wöchigen Daten einer Verlängerungsstudie, sodass Daten über insgesamt ein Jahr Behandlung vorliegen. Darüber hinaus legen wir mehrere indirekte Vergleiche gegen die zVT vor. Besonders wichtig ist aber: Die Wirksamkeit und Sicherheit bei diesen Patienten wurde für Patienten im Alter ab 12 Jahren in einer 24-wöchigen zVT-kontrollierten Studie bewiesen. Auch der G-BA hat bereits einen erheblichen Zusatznutzen in dieser Population ausgesprochen. Warum sollte diese Wirksamkeit bei dieser progressiven Erkrankung nicht auch bei den jüngeren Patienten gegeben sein?

Diese Daten zeigen aber eindrucksvoll eines: Eine F508del-Mutation reicht aus, um eine bisher nicht erreichte klinische Wirksamkeit zu zeigen. Diese Wirksamkeit unbestritten über alle Patientenpopulationen hinweg ist der Grund, weshalb die Triple-Kombination der neue

Therapiestandard in der CF ist. – Mein Kollege, Herr Dr. Patchev, wird Ihnen dies, wenn Sie gestatten, Herr Professor Hecken, weiter medizinisch erläutern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Patchev.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Meine sehr geehrten Damen und Herren! Im Kontext der heutigen Anhörung sind drei Prinzipien besonders wichtig: Ein einziges F508del-Allel reicht aus, zwei sind aber besser, mehr CF-Aktivität ist immer besser, und drittens: Was man hat, hat man, aber was weg ist, ist weg. Zuerst zum Wirkmechanismus und warum ein F508del-Allel ausreicht, aber zwei noch besser sind: Die CF ist eine Erkrankung der mangelnden CFTR-Aktivität. Die Wirkstoffe der Dreifachkombination wirken synergistisch auf das Proteinprodukt dieser F580del-Mutation. Die zwei Korrektoren Elexacaftor und Tezacaftor binden an dieses fehlerhafte CFTR-Protein und sorgen dafür, dass es dorthin kommt, wo es hin soll, nämlich in die Zellmembran. Dort kommt Ivacaftor hinzu, bindet auch, öffnet diesen Kanal und hält ihn im geöffneten Zustand wie eine Art Holzkeil unter einer zufallenden Tür und stellt somit die Aktivität oder die Funktion wieder her.

Die F508del-Mutation kommt bei 85 % der Patienten mindestens einmal vor, ist also ein sehr gutes Target, wenn man vielen Menschen helfen möchte; denn nur ein einziges F508del-Allel reicht aus, um die volle klinische Wirksamkeit zu erreichen. Das sehen wir an den deutlichen klinischen Verbesserungen in allen randomisierten kontrollierten Studien bei den Patienten, die nur eine solche Mutation haben und auf dem anderen Allel eine sogenannte Minimalfunktionsmutation; denn dort kann die Therapie nur über das F508del-Proteinprodukt wirken. Die andere Mutation macht nichts, was als Target fungieren kann.

Die klinischen Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie bei den 6 bis 11-Jährigen haben einen mindestens beträchtlichen, wenn nicht gar erheblichen Zusatznutzen bei den Patienten mit nur einer F508del-Mutation gezeigt. Bei den Patienten mit zwei F508del-Mutationen sehen wir in allen klinischen Studien sogar noch stärkere Effekte der Dreifachtherapie. Das ist logisch, und das liegt daran, dass mehr Target vorliegt, wenn man zwei Allele hat, die dieses bilden können. Das heißt mehr Target für die Therapie. Ein einziges F508del reicht aus, zwei sind besser, was die Wirksamkeit der Dreifachtherapie angeht.

Daher ist auch die Übertragbarkeit des Zusatznutzens mittels des adjustierten Vergleichs zwischen den Patientenpopulationen gegeben. Wir sind sogar konservativ, wenn wir sagen, die Wirksamkeit ist bei den Homozygoten mindestens genauso gut wie bei den Patienten mit einer F508del- und einer Minimalfunktionsmutation.

Das bringt uns zum zweiten Prinzip. Mehr CFTR-Aktivität ist besser; denn fehlende CFTR-Aktivität ist das, was die Krankheit verursacht. Je mehr ich diese Aktivität also wieder anheben kann, desto besser ist zwangsläufig das klinische Ergebnis. Im Gesunden haben wir 100 % CFTR-Aktivität. Bei den meisten Patienten, über die wir heute sprechen, haben wir kaum messbare CFTR-Aktivität. Die F508del-Mutation, die Minimalfunktionsmutationen und die Gatingmutation sorgen allesamt für solche drastischen Funktionsverluste. Die bisherigen CFTR-Modulatoren Lumacaftor/Ivacaftor oder Tezacaftor/Ivacaftor heben die CFTR-Aktivität bei der größten Patientenpopulation, den F508del-Homozygoten, auf circa 10 bis 20 % wieder an und sind daher die zVT.

Aber die Dreifachtherapie hebt die CFTR-Aktivität auf das Doppelte, also 40 bis 50 % von dem an, was wir beim Gesunden erleben. Dass mehr besser ist, sehen wir anhand des Schweißchlorids, anhand von Lungenfunktionsparametern, anhand dessen, dass die Patienten besser gedeihen, aber auch daran, dass es kaum Patienten gibt, die unter der Dreifachtherapie Exazerbationen entwickeln. Mehr ist also besser, und früh mehr ist sogar noch besser; denn: Was man hat, das hat man, aber was weg ist, ist weg.

Diese Erkrankung beginnt bereits im Mutterleib und schreitet aggressiv in allen Organen voran, wo CFTR-Aktivität vorhanden sein sollte, aber aufgrund der Mutation eben nicht da ist. Manche Organe wie die Bauchspeicheldrüse sind im Schulalter, über das wir heute sprechen,

unumkehrbar zerstört. Was weg ist, ist weg. Lassen Sie uns daher auf das Organ fokussieren, für das es im Schulkindalter noch nicht zu spät ist; denn auch in der Lunge beginnt bereits mit dem ersten Atemzug ein Schaden zu kumulieren. Die Kinder haben im Vergleich zu Gleichaltrigen Lungenfunktionseinbußen. Viele haben mit zunehmender Regelmäßigkeit Exazerbationen und müssen dafür lange ins Krankenhaus. Sie haben es gehört: Die Lungenschäden sind letztendlich die Todesursache Nummer eins bei den Patienten. Aber all das wird unter der Dreifachtherapie deutlich verbessert bzw. sogar verhindert. Für die Lunge ist es im Schulkindalter noch nicht zu spät, die Substanz zu erhalten. Was man hat, hat man.

Es ist daher wichtig, durch die bestmögliche Anhebung der CFTR-Aktivität die Progression der Erkrankung zu bremsen. Ohne CFTR-Modulation würde im weiteren Verlauf der Erkrankung die Lungenfunktion dramatisch, teilweise um mehrere Prozentpunkte pro Jahr abfallen. Durch die bestmögliche und frühestmögliche Anhebung der CFTR-Aktivität schaffen wir mindestens eine Reserve, die letztendlich das Überleben verlängert. Neueste Registerdaten zeigen, dass bei Patienten ab 12 Jahren unter der Dreifachtherapie dieser progressionsbedingte Abfall der Lungenfunktion gar ausbleibt. Folglich: Wenn wir noch früher mit der bestmöglichen CFTR-Modulation beginnen, können wir noch mehr Schaden von den Patienten abwenden und ein längeres und gesünderes Leben ermöglichen. Es besteht hier sogar die Chance auf eine weitgehend normale Kindheit und Schulzeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich höre nichts mehr, sehe auch Herrn Patchev nicht mehr. War Herr Patchev fertig?

Herr Petry (Vertex): Herr Professor Hecken, noch nicht. Wir haben gerade technische Probleme. Er sollte gleich wieder da sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe gesehen, Frau Brinkmann ist mittlerweile auch zu uns gestoßen. Frau Brinkmann, hören Sie uns?

Frau Dr. Brinkmann (AGAM, FGM, GPP): Auf jeden Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wunderbar. – Herr Patchev ist noch nicht da. Dann müssten Sie es zu Ende führen, Herr Petry, oder wir machen es später.

Herr Petry (Vertex): Wir sind zusammen im Büro und würden kurz tauschen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte. Wir müssen nämlich zu den Fragen kommen.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Entschuldigung, ich weiß nicht, was passiert ist. – Was ich zum Schluss sagen wollte, ist noch: Wenn wir wollen, dass die Kindheit möglichst exazerbationsfrei oder -arm ist, wenn wir die Progression der Erkrankung bremsen wollen, müssen wir so früh wie möglich mit der bestmöglichen CFTR-Modulation beginnen. Das ist für die Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation die Triple-Therapie. – Damit komme ich zum Ende, gebe wieder zurück und schaue, dass die technischen Probleme gelöst werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Petry, haben Sie noch etwas hinzuzufügen?

Herr Petry (Vertex): Wir haben gerade gewechselt, Herr Professor Hecken, deshalb habe ich Sie nicht gehört.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Haben Sie noch etwas hinzuzufügen?

Herr Petry (Vertex): Nein, das wäre es von unserer Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann bedanke ich mich. – Zur ersten Frage: Wir haben das in der Vergangenheit schon einmal entschieden. Vor diesem Hintergrund sollte man es trotzdem noch einmal kurz ansprechen. Frage an die Kliniker: Wie bewerten Sie die Übertragbarkeit von Ergebnissen klinischer Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet – wir haben es hier mit einem neuen Anwendungsgebiet zu tun – für Patientinnen und Patienten mit der gleichen Mutation auf jüngere Patientengruppen? Das betrifft hier insbesondere die

Patientengruppe B, das ist klar. Dazu hatten wir in der Vergangenheit schon eine entsprechende Nutzenbewertung vorgenommen. Vor diesem Hintergrund wäre es wichtig, vielleicht auch etwas abgeschichtet zwischen den unterschiedlichen Mutationen, von Ihnen zu erfahren, wie sich die Ausprägung der Symptomatik bei der zystischen Fibrose mit einer bestimmten Mutation zwischen Kindern und Jugendlichen/Erwachsenen darstellt. Das ist eher und primär für die Patientengruppe B relevant, aber wir müssen uns auch mit den nachfolgenden Patientengruppen beschäftigen. Wir haben bei der Patientengruppe A eine doch relativ belastbare Evidenz, bei B stellt sich die Frage Evidenztransfer yes or no, und bei den anderen Patientengruppen müssen wir noch diskutieren. Wer könnte uns von den Klinikern dazu etwas sagen? – Keiner? – Doch. Frau Stahl.

Frau Dr. Stahl (AGAM, FGM, GPP): Ich glaube, dazu können wir alle etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann müssten Sie sich nur melden.

Frau Dr. Stahl (AGAM, FGM, GPP): Frau Dittrich hat sich gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Stahl hat sich gemeldet. Ich kann nicht erahnen, wer sich meldet. Deshalb bitte die Hand heben oder im Chat eine Wortmeldung abgeben. – Bitte schön, Frau Stahl, und als Nächstes Frau Professor Dittrich.

Frau Dr. Stahl (AGAM, FGM, GPP): Ich bin zudem die Leiterin der Sektion für Mukoviszidose an der Charité. Wir betreuen Kinder und Erwachsene mit Mukoviszidose, sodass ich, glaube ich, aus dem Erfahrungsschatz der Betreuung sowohl von über 12-Jähren als auch unter 12-Jährigen mit Kaftrio berichten kann, und das ist insofern unabhängig vom Genstatus, als dass sie mindestens ein F508del-Allel haben müssen, sodass wir bei allen Patienten eine Verbesserung sehen. Bei allen Patienten kommt es durch die Dreifachtherapie zu einer Verbesserung der CFTR-Kanalfunktion, die wir messen können und die im jugendlichen oder jüngeren Kindesalter mit klinischen Verbesserungen, in der Regel mit einer Stabilisierung einhergeht, wenn wir mit einem guten Gesundheitszustand starten.

Bei Kindern im Schulalter mit fortgeschrittenen Veränderungen zum Zeitpunkt des Therapiestarts sehen wir die bei älteren Patienten beschriebenen Reduktionen in der Exazerbationsrate und die Verbesserung in der Lungenfunktion. Aber aus meiner Sicht sind die Ergebnisse aus dem höheren Patientenalter gut auf die Schulkinder übertragbar.

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

Frau Prof. Dr. Dittrich (AGAM, FGM, GPP): Aus meiner Sicht sind diese Ergebnisse auch übertragbar, weil es biologisch eine gemeinsame Grundlage gibt. Der zusätzliche Nutzen von 10 bis 20 % CFTR-Funktionszunahmen auf 40 bis 50 %, den Herr Patchev ansprach, das sind Daten, die wir mit Kollegen aus Deutschland erhoben haben, wo wir die CFTR-Funktion in einer Studie sehr umfangreich untersucht haben, noch einmal sehr viel genauer, als Sie es mit dem Schweißtest können. Das ist bei einem sechsjährigen Kind nicht anders als bei einem 40-jährigen Erwachsenen. Das können wir inzwischen auch zeigen, und das haben wir in einer Kohorte von über 80 Patienten gezeigt.

Klinisch betreuen wir etwa 200 Kinder. Wir haben entsprechend der Zulassung seit Januar 2022 überschlagen etwa 40 Kinder entweder von Tezacaftor/Ivacaftor oder Lumacaftor/Ivacaftor auf die Triple-Kombination umgestellt oder neu begonnen, und wir sehen bei all diesen Patienten, wie wir das auch aus den Studien kennen, einen deutlichen Zusatznutzen im Sinne einer zusätzlichen Verbesserung im Vergleich zu den dualen Kombinationstherapien oder aber eine deutliche Verbesserung, wenn vorher noch kein Modulator gegeben wurde. Wir haben uns in diesen Studien auch nie fragen müssen, welcher Patient Placebo hatte und welcher Verum. Das ist sehr selten, wenn man schon viele klinische Studien durchgeführt hat. Ich denke aber, dass das ein sehr großes Argument dafür ist, dass tatsächlich ein Zusatznutzen besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dittrich. – Gibt es Ergänzungen von den anderen Klinikern? – Ich sehe nur zustimmendes Nicken. – Ich sehe Frau Hammermann, und dann vielleicht noch Herr Stehling.

Frau Dr. Hammermann (AGAM, FGM, GPP): Auch aus der Klinik heraus als Leiterin des Pädiatrisch-Internistischen CF-Zentrums in Dresden mit etwa 100 Kindern, von denen viele mit Therapieumstellung oder neu begonnen haben: Man kann all das bestätigen, was bereits gesagt wurde. Man kann aber noch hinzufügen, es gibt viele weiche Parameter, die man in den Studien nicht so messen konnte, wo man aber sieht, die Kinder sind fitter, sie nehmen wieder am Sportunterricht teil, sie gehen wieder in den Sportverein. Auch schon untersucht, aber ganz dramatisch zu sehen sind die oberen Atemwege, wo manche Kinder schon mehrfach wegen Nasenpolypen operiert wurden. Auch diese Situation wird besser. Die Kinder gedeihen besser, nehmen an Gewicht zu, wachsen gerade in der Zeit vor der und um die Pubertät herum. Das ist eine sehr wichtige zusätzliche Sache, sodass man sagen muss, diese Gruppe profitiert enorm, und wir sehen, dass hier wirklich fast eine Normalität eintreten kann, wie wir sie so mit unseren symptomatischen Therapien nicht erreichen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hammermann. – Herr Stehling ergänzend, dann Frau Afraz von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Bitte schön, Herr Stehling.

Herr Dr. Stehling (AGAM, FGM, GPP): Vielen Dank. – Ich habe nur eine Ergänzung zu machen: Der Mukoviszidosearzt an sich ist jemand, der eigentlich schon immer präventiv gearbeitet hat, also versucht hat, Progress, insbesondere der Lungenerkrankung, zu verhindern. Wahrscheinlich geht das am besten, wenn man die Funktion des Basisdefektes, also des Chloridkanals, verbessert und damit Funktionen, auch die Lungenfunktion erhalten kann. Das ist mir als pathophysiologischer Hintergrund sehr wichtig, auch für die kleinen Kinder. Das spricht ganz klar dafür, dass man Kinder möglichst früh behandeln sollte. Wir hoffen, sogar noch viel früher als über die Zulassungserweiterung, über die wir gerade sprechen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Stehling. – Frau Afraz, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Afraz: Danke, Herr Stehling, genau dahin wäre meine Frage gegangen. Vielleicht noch eine Rückfrage: Sie Sie das auch insbesondere bei dem Anwendungsgebiet B so, dass man möglichst früh mit der Therapie anfangen sollte? Ich habe verstanden, dass Sie das allumfassend für jede Mutation so sehen, aber gerade bei den Homozygoten sind Sie auch der festen Auffassung, dass man so früh wie möglich, am liebsten noch früher mit der Therapie anfangen sollte. Ich sehe Sie schon nicken.

Herr Dr. Stehling (AGAM, FGM, GPP): Ja, natürlich.

Frau Afraz: Okay, danke schön. – Eine zweite Frage habe ich noch. Sie richtet sich an den pU zum Anwendungsgebiet A mit der Minimalfunktion. Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung angemerkt, dass bei der BSC-Therapie nicht hinreichend dargelegt wurde, dass die tatsächlich adäquat in den Armen umgesetzt wurde. Können Sie uns sagen, warum Sie als pU der Auffassung sind, dass BSC hinreichend in dieser doch recht neuen Studie 2020/2021 in den Studienzentren umgesetzt wurde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Afraz. – Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Patchev.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Diese Diskussion hatten wir auch schon bei den letzten Verfahren hier. Die BSC, die Best supportive care, bei diesen Patienten, für die es bisher keinen Modulator gab, ist über eine ganze Aufzählung von Therapien definiert, die individuell vom Mukoviszidosearzt verordnet werden. Das sind Therapien wie Physiotherapie, aber auch die inhalative Therapie, Antibiotika, wenn nötig oder wenn etwas zu reduzieren ist,

Ernährungstherapeutika, Enzyme usw. Diese Therapien sind allesamt gegeben worden. Das stellen wir dar, und wir zeigen auch, wie sich die Dynamik im Rahmen der Studie bewegt, dass individualisierte Anpassungen möglich waren.

Was hier bemängelt wird, ist immer die Dosierung, dass wir die Dosierung nicht untersuchen. Bei manchen Sachen macht es keinen Sinn, die Dosierung anzuschauen, bei anderen macht es schon Sinn. Aber das ist so individuell, dass sich hier die Frage stellt: Was würden Sie als Mehrwert daraus ziehen? Da sehen wir, ehrlich gesagt, keinen. Vor allem bei dieser Studie ist es besonders wichtig, zu betonen, dass diese Studie hauptsächlich in Europa durchgeführt wurde, in sehr vielen Zentren in Deutschland. Die meisten Patienten wurden in Deutschland rekrutiert. Das heißt, hier ist eine sehr deutliche Übertragbarkeit gegeben. Auch dass die Patienten im Placeboarm nach bestem Wissen mit der besten supportiven Therapie behandelt wurden, kann nicht in Frage gestellt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Patchev. – Frau Afraz, ist Ihre Frage damit beantwortet.

Frau Afraz: Ja, vielen Dank. Ich verstehe daraus, wenn auch viele deutsche Patienten dabei sind, gerade wenn es keine aktive zVT, im anderen Vergleichsarm keine aktive Therapie gibt, gehen wir schon davon aus. So verstehe ich das, dass die Kinder hinreichend behandelt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink wird das jetzt noch einmal hinterfragen. Bitte schön, Frau Nink vom IQWiG.

Frau Nink: Nur eine kurze Anmerkung dazu: Das eine betrifft die Aussage dazu, dass das überwiegend deutsche Patienten waren. Ganz konkret in Modul 4 ist ausgewiesen, dass ungefähr 25 % der Patientinnen und Patienten aus Deutschland stammen. Da würde nicht sagen, dass das überwiegend Patientinnen und Patienten aus Deutschland waren.

Der andere Punkt ist, dass es darum geht, ob im Rahmen der Studie entsprechende Anpassungen in der Begleitbehandlung vorgenommen werden konnten. Wir sehen, dass Antibiotikagaben möglich waren, aber dass die anderen Therapien – so haben Sie das als pU meiner Meinung nach beschrieben – möglichst stabil bleiben und dass da keine Anpassungen vorgenommen werden sollten und in der Studie, soweit wir das sehen konnten, nicht stattgefunden haben. Das ist der Kritikpunkt an der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dass da wenige Anpassungen möglich waren bzw. stattgefunden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink, für diese Anmerkungen. – Möchte darauf jemand vom pharmazeutischen Unternehmer replizieren? – Herr Patchev.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Zu der ersten Anmerkung: 25 % der Patienten sind aus Deutschland. Das ist die größte Gruppe im Vergleich zu allen anderen Ländern. Das meinte ich mit „überwiegend“, und wie ich schon sagte, es sind alles Länder mit einem sehr ähnlichen Versorgungsstandard.

Zu Ihrer zweiten Frage: Die Anmerkung in den Einschlusskriterien, die Therapie sollte möglichst stabil gehalten werden, richtet sich eher darauf, dass Patienten aufgeklärt werden sollten, dass sie in der Zeit nicht mit etwas Neuem over the counter beginnen sollten, was eventuell Auswirkungen hätte haben können. Das sind lebensnotwendige Therapien, nicht nur die Antibiotika, sondern auch die Enzyme, die Bronchodilatatoren. Im Protokoll war dem Arzt zu keinem Zeitpunkt verboten, irgendetwas an dieser lebensnotwendigen Therapie zu ändern, sollte es notwendig sein, vor allem im Placeboarm. Ich kann mir nicht vorstellen, dass hier in irgendeiner Art und Weise der Verdacht bestehen kann, dass die Placebogruppe irgendwie schlechter behandelt wurde. Von daher sehen wir diesen Kritikpunkt nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Patchev. – Jetzt habe ich Frau Bickel von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und dann Herrn Marx vom GKV-SV. Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe auch eine Frage an die Kliniker. Vielleicht könnten Sie mir noch einmal erklären, wie unterschiedlich die Patientinnen und Patienten betroffen sind, je nachdem, welche Mutation sie auf dem zweiten Allel tragen. Ich spreche jetzt von den Gatingmutationen, von den RF-Mutationen und von den unbekannten Mutationen. Das ist die Frage an die Kliniker.

Dann habe ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben für das Anwendungsgebiet A, nämlich die mit MF-Mutation auf dem zweiten Allel, eine RCT gemacht. Warum haben Sie die nicht für die anderen mit zweitem Allel betroffenen Mutationen gemacht? Vielleicht könnten Sie mir das auch noch beantworten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Ich habe zur ersten Frage sofort die Hand von Frau Stahl gesehen. Dann schauen wir, ob die anderen noch etwas zu ergänzen haben. Danach wäre der pU an der Reihe. Bitte schön, Frau Stahl.

Frau Dr. Stahl (AGAM, FGM, GPP): Es ist nicht so, dass es eine eindeutige Korrelation zwischen dem Genotyp und dem klinischen Phänotyp gibt. Das heißt, man kann nicht sagen, der Patient hat die Mutation, und der wird mit 40 Jahren so und so eine Lungenfunktion zum Beispiel haben. Das funktioniert leider nicht, sondern es kommt mehr darauf an, wie viel funktionierendes CFTR-Protein er hat. Deshalb unterscheiden wir eher Patienten klinisch in die, die eine CFTR-Restfunktion haben, die oft noch eine Pankreasinsuffizienz aufweisen, die etwas milder betroffen sind, etwas älter – sage ich jetzt einmal – nur symptomatisch therapiert werden im Vergleich zu Patienten, die entweder F508del-homozygot sind oder eine zweite schwere Mutation neben F508del auf dem anderen Allel haben. Aber auch die entwickeln ausgeprägte Veränderungen, und auch die haben eine relevante Klinik. Man kann nicht sagen, die anderen Patienten sind nicht krank.

Bei den Patienten, bei denen die zweite Mutation nicht gefunden werden konnte, man aber über andere Methoden die CF sichern konnte, wie beim pathologischen Schweißtest oder eine pathologische CFTR-Funktion in Rektumschleimhautbiopsien oder in nasalen Potenzialdifferenzmessungen. Die haben auch einen typischen klinischen Phänotyp für die Mukoviszidose. Da macht aus Klinikersicht die Unterscheidung in irgendwelche Genotypen nicht sehr viel Sinn, sondern wir schauen, wie ausgeprägt diese Patienten betroffen sind. Von dem Ausmaß, zum Beispiel wie sie husten oder wie man die Lungenfunktion hat, kann man nicht auf die Genetik schließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Stahl. Das ist spannend. Wer möchte dazu ergänzen, oder ist das abschließend? – Ich sehe Frau Dittrich.

Frau Prof. Dr. Dittrich (AGAM, FGM, GPP): Genau. Ich wollte dazu ergänzen: Wenn wir eine Indikation für diese Therapie stellen, ist das genau das, was wir uns anschauen. Wir haben durchaus Patienten, aber unabhängig von der Mutation, mit einer überdurchschnittlichen Lungenfunktion, die wir nicht auf diese Therapie setzen. Aber das ist eine klinische Entscheidung aufgrund des klinischen Verlaufs, und eine Störung der CFTR-Funktion haben diese Patienten alle. Das können Sie aber nicht an der Mutation festmachen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Dittrich. – Ich habe gesehen, Frau Hammermann und Herr Stehling, Sie haben gerade bei dem, was hier vorgetragen wurde, genickt. Dann war das Teil 1 der Frage. Frau Bickel, war der zufriedenstellend beantwortet, oder haben Sie dazu eine Nachfrage?

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann der pharmazeutische Unternehmer zu Frage 2 von Frau Bickel. Wer macht das? – Herr Patchev, sind Sie wieder dran? – Ja, bitte.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Vielen Dank. – Frau Bickel, war Ihre Frage, warum es keine RCT für die Patienten im Anwendungsgebiet E gibt?

Frau Bickel: Mir ging es eigentlich von C bis E, also C, D und E.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Okay. Wir sehen hier zwei Aspekte. Ein Aspekt ist: Für C bis E – nein, bei E nicht, weil die F508del mit einer anderen Mutation so selten und so schwierig zu finden sind. Da kann man keine Studien machen. Das läuft in der post-authorisation nach Beobachtung. Für die anderen Anwendungsgebiete, wo wir eine zVT haben, haben wir für die Patienten ab 12 Jahren eindrucksvoll den Zusatznutzen mit RCTs gezeigt. Hier ist der Gedanke, dass die Extrapolation gestützt durch die Daten, die wir bei der größten und am schwersten betroffenen Patientenpopulation mit F508del und einer Minimalfunktionsmutation, dass das hinreichend den Zusatznutzen und die Übertragbarkeit zeigt und zusätzlich die Notwendigkeit der Pharmakogenetik der Sicherheitsaspekte bei den Kindern, sodass sich hier aufwendige, sehr große, sehr schwer zu rekrutierende Studien einfach nicht geboten haben, wenn man hört, wir wollen diese Therapie so früh wie möglich an die Kinder bringen, um die Progression noch besser zu bremsen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu sofort eine Nachfrage von Frau Bickel, dann Herr Marx vom GKV-SV. Bitte.

Frau Bickel: Darf ich noch einmal nachfragen? – Sie sagen, die am schwersten Betroffenen sind die mit der F508del-Mutation und einer MF-Mutation, und das übertragen Sie dann auf die Anwendungsgebiete C bis E. In den Anwendungsgebieten C und D hatten wir RCTs für die Größeren, aber die waren mit acht Wochen zu kurz. Da konnten wir keinen Zusatznutzen ableiten. Können Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Patchev.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Gern. Die Übertragung sehen wir primär von den älteren Patienten auf die jüngeren. Aus unserer Sicht ist das, was wir in den Daten bei den Patienten ab 12 Jahren zeigen, auch für die Patienten mit Gatingmutation und Restfunktionsmutation, wo wir innerhalb dieser acht Wochen sehr deutliche Veränderungen gegenüber einer aktiven Vergleichstherapie mit einem anderen CFTR-Modulator zeigen, sind für uns durchaus geeignet, schon bei den Erwachsenen den Zusatznutzen zu zeigen und das auch bei den Kindern zu rechtfertigen. Das sieht auch die europäische Zulassungsbehörde so.

Das, was ich mit dem Anwendungsgebiet A, mit den Patienten mit der Minimalfunktions-mutation meinte, ist die Tatsache, dass hier der medical need am größten war und sich diese Population besonders für eine RCT eignet, die nicht überdimensional groß sein muss, um den Zusatznutzen zu zeigen, was sie auch tut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Petry ergänzend.

Herr Petry (Vertex): Ich würde gern zu den Ausführungen ergänzen, dass die Studie 104 – das war die Studie mit Patienten ab 12 Jahren für die F508del- mit Gating- und F508del- mit RF-Patienten – dazu geführt hat, dass seitens der Zulassungsbehörde die Zulassung für die Patienten, die mindestens eine F508del-Mutation haben, anerkannt und ausgeweitet wurde. Auf dieser Basis sehen wir das ausschlaggebende Kriterium für die Wirksamkeit der Triple-Kombination, und das gilt auch für die Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren, weshalb wir auch hier von der Übertragbarkeit der Wirksamkeit ausgehen. – Das nur als kleine Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Petry. – Die themenbezogene Patientenvertreterin, Frau Bend, dazu, nehme ich an.

Frau Bend: Nein, nicht dazu, sondern das wäre eine andere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann würde ich Herrn Marx vornehmen, wenn Sie einverstanden sind. – Frau Bickel, waren Sie fertig?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, dann Herr Marx und anschließend Frau Bend.

Herr Dr. Marx: Ich habe auch eine Frage an den pU. Sie haben dargelegt, dass die durchgeführte Studie sehr neu war. Meine Frage ist: Die Kritik an der Dokumentation der Umsetzung von BSC ist nicht gerade neu, sondern sie wurde in vielen verschiedenen Verfahren bereits geäußert. Warum sind Sie nicht darauf eingegangen und haben das in das Design der Studie einfließen lassen, dass wir jetzt eine umfassende Dokumentation des BSC zur Verfügung haben und das besser einschätzen können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Herr Patchev.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Wie schon gesagt, die Dokumentation einer hochindividualisierten Therapie, das heißt die Enzymdosis richtet sich nach der Mahlzeit, nach dem Gewicht und nach anderen Faktoren, welche Inhalation gegeben wird, wie oft inhaliert wird. Das ist sehr individuell. Selbst wenn man das analysieren würde, würde das sehr schwer zu interpretieren sein, das heißt auf der Populationsebene, außer man schaut sich wirklich Individualverläufe an. Da würde man auf einer Populationsebene wirklich nichts erkennen können. Wie schon gesagt, zur Individualisierung der best supportiv care haben wir hier schon sehr oft gesprochen, auch über die verschiedenen Modalitäten dieser Therapie. Deshalb sehen wir keine Notwendigkeit, das als Beleg für die korrekte Umsetzung der zVT zu nehmen, in der übrigens nicht von der Dosierung als Vorgabe gesprochen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Stehling, Sie haben gerade die Hand gehoben. War das eine Wortmeldung oder nur so eine Bewegung?

Herr Dr. Stehling (AGAM, FGM, GPP): Nein, ich würde gern einen Kommentar abgeben.

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

Herr Dr. Stehling (AGAM, FGM, GPP): Wir wissen, dass wir auch in den Bereichen C bis E einen deutlichen Effekt der Therapie in der Gruppe über 12 Jahre haben, für die wir schon eine Zulassung haben. Wir wissen auch, dass wir die Funktion des Chloridkanals verbessern können, weil wir im klinischen Alltag Schweißteste messen. Bei den Kinderpneumologen an sich ist es so, dass es bei allem Hintergrund, der zur Diskussion steht und den ich verstehe, schwer nachvollziehbar ist, dass wir kleineren Kindern diese Therapie vorenthalten sollten, sondern wir wollen, wie eben gesagt, alle Kinder möglichst früh und möglichst effektiv behandeln können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Stehling. – Herr Marx, ist die Frage beantwortet? Eher nicht.

Herr Dr. Marx: Nein. Ich sage erst einmal an Herrn Stehling gerichtet: Es geht in keinster Weise darum, irgendjemandem in irgendeiner Form eine Therapie vorzuenthalten. Das steht überhaupt nicht zur Debatte.

An Herrn Patchev gerichtet: Ich kann ein wenig nachvollziehen, was Sie hier darlegen, aber Sie betonen, dass Sie alle Daten beibringen, um den Zusatznutzen zu belegen und dass Sie den Aufwand betreiben, aber dass Sie eine vollumfängliche Dokumentation der PSC-Maßnahmen in den Studien vornehmen, das ist nicht der Fall. Ich konnte in Ihren Argumenten nicht nachvollziehen, warum das nicht der Fall ist. Daher finde ich das noch etwas fraglich, warum Sie nicht dementsprechend vorgehen. Aber okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Bend, themenbezogene Patientenvertreterin. Bitte schön, Frau Bend.

Frau Bend: Danke schön. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Ich habe Sie eben so verstanden, dass die Dreifachkombination Ihrer klinischen Erfahrung nach unabhängig von der zweiten Mutation wirkt, also bei den Patienten, die F508del auf dem einen Allel haben. Habe ich das richtig verstanden? Könnten Sie das vielleicht noch etwas näher erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bend. So habe ich es auch verstanden. Wer von den Klinikern möchte etwas dazu sagen? – Frau Stahl, bitte schön.

Frau Dr. Stahl (AGAM, FGM, GPP): Die Aussage von mir war, dass wir das bei allen Patienten, die mindestens ein F508del-Allel haben, einsetzen würden, weil es bei all diesen Patienten wirkt. Die Wirkung ist davon abhängig, ob ich ein oder zwei F508del-Allele habe. Die Patienten, die zwei F508del-Allele haben, haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass in den verschiedenen Genen mehr Zellen vorhanden sind, wo dieses Medikament angreifen kann. Das heißt, der zu erwartende Effekt ist etwas größer als bei denen, die nur ein F508del-Allel haben. Der Wirkmechanismus ist aber bei allen immer auf das F508del-Allel bzw. auf das daraus produzierte Eiweiß gleich.

Bei der Gruppe der Patienten, die eine Gatingmutation haben, wo Ivacaftor als Monotherapie wirken kann – neben dem F508del-Allel –, kann man einen Zusatzeffekt auf diese Gatingmutation erwarten. Aber am Ende ändert es nichts daran, dass die Hauptwirkung über das F508del-Allel zustande kommt, und da gibt es Abstufungen, wie viel Funktionsverbesserung man erwarten kann, wenn eine zweite Mutation vorliegt, die auch anspricht. Aber das sind am Ende nicht die großen Sprünge, die wir sehen, sondern den großen Sprung sehen wir, wenn man es schafft, dieses F508del-Allel zu korrigieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hammermann und dann Frau Dittrich.

Frau Dr. Hammermann (AGAM, FGM, GPP): Ergänzend vielleicht: Man kann sich das nicht so vorstellen, dass alle Patienten, die homozygot F508del haben, denselben Verlauf haben und alle Patienten, die F508del und eine minimal function, residual function Mutation als Zweitmutation haben, genau denselben klinischen Verlauf haben. Das ist bei derselben Mutationslage sehr unterschiedlich, weil noch viele andere Faktoren mit hineinspielen. Das heißt, wir haben diesen Effekt, und wir müssen den klinisch beurteilen und messen. Wir können die Wirkung sehen, sowohl bei den Homozygoten als auch bei denen mit einer Zweitmutation, und der ist unterschiedlich stark auch davon abhängig, wie krank unsere Patienten vorher waren.

Was ich noch ergänzen wollte: Ich hatte vorher schon das Kreuz zur Dokumentation der Basistherapie gesetzt. Wir Pädiater neigen dazu, nicht sofort, wenn wir ein Medikament haben, das eine Verbesserung bringt, alles andere abzusetzen und zu sagen, super, das reicht jetzt aus, und jetzt müssen wir nichts anderes mehr machen. Insofern ist das, glaube ich, ein schlecht zu bewertendes Tool, weil wir immer erst einmal schauen, ob es eine Wirkung gibt und wie lange sie anhält. Wir diskutieren unter Kollegen stark, was wir wie weit reduzieren können und wann man damit anfängt. Insofern ist meines Erachtens in dieser Studiensituation die Basistherapie nicht so aussagekräftig, wenn es um Inhalation, Basisinhalation geht. Die Enzymsubstitution muss sowieso bestehen bleiben, weil die Pankreasfunktion nicht wieder zurückkehrt. Was man sehen kann – und das ist dargestellt worden –, ist Antibiotika und Hospitalisierungsrate. Das sind diese Zusatztherapien, die darunter weniger werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hammermann. Damit ist das Kreuz von eben auch erledigt. Danke. – Frau Dittrich, bitte.

Frau Prof. Dr. Dittrich (AGAM, FGM, GPP): Ich habe dem nichts mehr hinzuzufügen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Stehling, auch okay? – Alles okay. Frau Bend, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Bend: Ja, prima. Ganz herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann schaue ich einmal. Weitere Fragen bitte. – Ich sehe keine mehr. Doch, Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Ich habe eine Frage konkret zu dieser Evidenztransfersituation, die wir in dem Anwendungsgebiet B haben, glaube ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): B war es in der Vergangenheit.

Frau Nink: Genau, wo wir die homozygote Situation haben. Da hätten wir – das haben wir in der Dossierbewertung geschrieben – durchaus eine Ausgangslage gehabt, wo man sich das vorstellen kann. Wir haben im Anwendungsgebiet jeweils einarmige Studien bei den Kindern in der richtigen Altersgruppe mit der entsprechenden Mutation, und wir haben eine RCT, wo ältere Kinder drin sind, die wir aus einer vorangegangenen Bewertung kennen, die die gleiche Mutation haben. Was uns aber in dem Dossier völlig oder überwiegend fehlt, ist eine entsprechende Aufbereitung der Daten. Zum Beispiel allein für diese RCT der älteren Patientinnen und Patienten gibt es keine Aufarbeitung der Studieninterventions- und Patientencharakteristika.

Wir haben thematisiert, dass es sinnvoll wäre, sich das Altersstratum der Patientinnen und Patienten anzuschauen, die altersmäßig möglichst nahe dran sind, also der 12- bis 18-Jährigen. Wir haben keine Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten vorgelegt bekommen, und das ist durch den pU auch in der Stellungnahme in keiner Weise adressiert worden. Da wäre die Frage an den pU, warum er diese Daten nicht aufbereitet hat.

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

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Ich probiere es. – Erstes Argument, warum wir die Evidenzlage bei den älteren Patienten für den direkten Vergleich nicht aus einer Subgruppe ziehen: Als die Patienten ab 12 Jahren angeschaut wurden, haben wir Subgruppenanalysen mit unter 18-Jährigen und über 18-Jährigen vorgelegt, die keine nennenswerten Interaktionen hinsichtlich dessen hatten, dass die Effekte gegenläufig sind. Das heißt, das, was wir bei der Gesamtpopulation sehen, sehen wir auch bei den Patienten, die unter 18 Jahren sind. Dass die Aktivität der CFTR-Funktion verbessert wird, haben wir heute ausreichend gehört. Dass das eine progressive Erkrankung ist, und dass es den Patienten, je älter sie werden, ohne CFTR-Modulation immer schlechter geht, wissen wir auch.

Den Übertrag sehen wir darin, dass wir Studien, indirekte Vergleiche und Daten vorlegen, die zeigen, dass wir gleichgerichtete Effekte haben, dass wir eine altersgerechte Dosierung haben und keinerlei neue sicherheitsrelevante Signale sehen, sodass hier für uns die wesentlichen Elemente für die Übertragbarkeit des Zusatznutzens gegeben sind. Durch eine solche artifizielle Weiteraufteilung der Evidenz bei den älteren Patienten würden wir nichts erreichen, weil es in die gleiche Richtung geht: Schweißchlorid wird gleichermaßen deutlich gesenkt. Die Lungenfunktion wird altersgerecht verbessert. Natürlich ist uns bewusst, dass die Baseline bei den älteren Patienten schlechter ist als bei den jüngeren. Es liegt in der Natur der Sache, dass die Lunge Substanz abbaut. Aber nichtsdestotrotz ist diese Größenordnung, die wir in den Daten zeigen, die wir in dem adjustierten indirekten Vergleich darlegen, viel größer als alles, was wir bislang in dieser Population machen konnten. Von daher sehen wir auch hier die Übertragbarkeit dieses Zusatznutzens als deutlich gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Patchev, Sie haben versucht, es zu erklären. Ich würde sagen, Sie haben gesehen, wir haben bei den älteren Kindern einen erheblichen Zusatznutzen, und wir vertrauen in gewissem Maße darauf, dass es hier einen Evidenztransfer gibt, und da haben wir gesagt, okay, dann machen wir es nicht mehr. Aber das wäre eine Sichtweise, die nicht unparteiisch und nicht wertend wäre. Deshalb habe ich jetzt nur einmal philosophiert. Wir schauen, was wir damit machen. Frau Nink, wir nehmen das einfach zur Kenntnis. Es war der Versuch einer Erklärung. – Danke schön. Es gibt keine weiteren Fragen. Wer fasst zusammen? Herr Petry oder Herr Patchev?

Herr Petry (Vertex): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Petry, Sie haben das Wort.

Herr Petry (Vertex): Danke schön, Herr Vorsitzender. Allgemein, meine Damen und Herren, erst einmal vielen Dank für die heutige Diskussion. Ich fasse noch einmal kurz zusammen: Wir

haben gehört, die zystische Fibrose ist eine seltene lebensverkürzende Multiorganerkrankung. Die häufigste Todesursache resultiert aus der Zerstörung des Lungengewebes. Acht von zehn der Betroffenen sterben hieran. Das mediane Sterbealter – auch das haben wir gehört – liegt in Deutschland bei 34 Jahren und somit viel zu früh.

Der Einsatz der kausal wirkenden CFTR-Modulatoren ermöglicht es, die Krankheitsursache zu adressieren und die Krankheitsprogression zu bremsen. Die Triple-Kombination baut auf dem bestehenden Wirkprinzip und den bestehenden Wirkstoffkombinationen auf und ist die effektivste und am breitesten einsetzbare Therapie bei der Behandlung der CF. Durch die Erweiterung auf Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahren können nun auch jüngere Patienten profitieren und das nicht nur zum Zeitpunkt der Einnahme selbst, sondern durch das Bremsen der Krankheitsprogression über ihr ganzes Leben; denn was man hat, hat man, aber was weg ist, ist weg.

Wie bereits dargelegt und was wir ausführlich diskutiert haben, ist als ausschlaggebendes Kriterium für die Wirksamkeit der Triple-Kombination das Vorliegen einer F508del-Mutation. Somit ergibt sich der bereits attestierte positive Behandlungseffekt auch in den heute diskutierten Patientenpopulationen, für die keine 24-wöchige RCT vorliegt. Das wurde von klinischer Seite generell über alle Populationen, aber insbesondere für die homozygoten Patienten bestätigt. Die Lungenfunktion der Patienten wird deutlich erhöht und die Lebensqualität gesteigert.

Bei Patienten mit einer Minimalfunktionsmutation oder einer anderen oder unbekannten Mutation auf dem zweiten Allel ist die Triple-Kombination die einzige kausale Behandlungsmöglichkeit. Für die anderen Patienten stellt sie gegenüber den bisherigen, bereits hocheffektiven CFTR-Modulatoren eine weitere erhebliche Verbesserung dar. Auch das wurde von klinischer Seite bestätigt. Diese positiven Effekte ermöglichen nun auch den heute diskutierten Patienten und somit insgesamt 85 % aller CF-Patienten ab 6 Jahren in Deutschland ein weitgehend normales Leben. Insbesondere bei dieser Patientenpopulation heißt das auch eine weitgehend normale Kindheit. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Petry, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an unsere klinischen Experten, die Rede und Antwort gestanden haben, an die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers und selbstverständlich diejenigen, die Fragen gestellt haben, namentlich die themenbezogene Patientenvertretung und die Bänke. Wir werden das im Nachgang zu bewerten und zu gewichten haben und in unsere Entscheidung einbeziehen. Herzlichen Dank. Damit ist diese Anhörung beendet, auch der Unterausschuss für heute, weil die nächste Anhörung, die ursprünglich geplant war, nicht stattfindet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 13:08 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-399-z/400-z Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor

Stand: Januar 2022

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF)	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Ggf. Ernährungsbezogene Maßnahmen, Unterstützung der Atemfunktion, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL)
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Änderung der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln nach § 35a SGB V - D-690/D-688/D-686 Ivacaftor (nAWG; Beschluss 19.11.2021) - D-689/D-687/D-685 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (nAWG; Beschluss 19.11.2021) - D-623/D-624/D-619/D-605 Ivacaftor (nAWG; Beschluss 20.05.2021) - D-608/D-609 Tezacaftor/Ivacaftor (nAWG; Beschluss 20.05.2021) - D-586/587 Ivacaftor (nAWG; Beschluss 18.02.2021) - D-584/D-585 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Beschluss 18.02.2021) - D-555 Ivacaftor (nAWG; Beschluss 17.12.2020) - D-552/D-553 Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung nach Überschreitung 50 Mio. € Grenz; Beschluss 17.12.2020) - D-500 Ivacaftor (nAWG; Beschluss am 04.06.2020) - D-476 bis D-481 Ivacaftor (nAWG; Beschluss am 20.02.2020) - D-431 Ivacaftor (nAWG; Beschluss am 20.02.2020) - D-432 Lumacaftor/Ivacaftor (Beschluss am 15.08.2019) - D-408 Tezacaftor/Ivacaftor (Beschluss vom 16.05.2019) - D-339 Lumacaftor/Ivacaftor (nAWG; Beschluss vom 02.08.2018) - D-204 Lumacaftor/Ivacaftor (Beschluss vom 02.06.2016) - D-200 Ivacaftor (nAWG; Beschluss vom 02.06.2016) - D-133 Ivacaftor (nAWG; Beschluss vom 19.02.2015) - D-034 Ivacaftor (Beschluss vom 07.02.2013)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tezacaftor/ Ivacaftor/ Elexacaftor R07AX32 Kaftrio®	Neues Anwendungsgebiet laut positive opinion: "Kaftrio is indicated in a combination regimen with ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis (CF) in patients aged **6** years and older who have at least one F508del mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene" (Bereits zugelassen: Kaftrio wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) aufweisen)
Ivacaftor R07AX02 Kalydeco®	Neues Anwendungsgebiet laut positive opinion: "Kalydeco tablets are indicated in a combination regimen with ivacaftor /tezacaftor /elexacaftor tablets for the treatment of adults**,** adolescents **and children** aged **6** years and older with cystic fibrosis (CF) who have at least one F508del mutation in the CFTR gene" (Bereits zugelassen: Kalydeco-Tabletten werden angewendet: • als Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine *R117H-CFTR*-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (*CFTR*)-Gen aufweisen: *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* oder *S549R* (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). • im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die homozygot für die *F508del*-Mutation sind oder heterozygot für die *F508del*- Mutation und eine der

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
	folgenden Mutationen im *CFTR*Gen aufweisen: *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G* und *3849+10kbC→T*. -im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die mindestens eine *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen haben (siehe Abschnitt5.1). Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 4 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukovis-zidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R
CFTR-Modulatoren	
Lumacaftor/ Ivacaftor R07AX30 Orkambi®	Orkambi-Tabletten sind angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). [Stand FI: 01/2019] 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 (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1) [Stand FI: 05/2020]
Tezacaftor/ Ivacaftor R07AX31 Symkevi®	Symkevi wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor-Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T. [Stand FI: 11/2020]
Antibiotika	
Ceftazidim J01DD02 Generisch	Ceftazidim wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern inklusive Neugeborenen (von Geburt an) bei Infektionen die untenstehend aufgelistet sind: - Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose […] Bei der Wahl von Ceftazidim sollte sein antibakterielles Spektrum berücksichtigt werden, welches hauptsächlich auf aerobe Gramnegative Bakterien limitiert ist. Ceftazidim sollte gemeinsam mit anderen antibakteriellen Substanzen angewendet werden, wenn die mögliche Bandbreite der verursachenden Bakterien nicht vom Wirkspektrum von Ceftazidim abgedeckt wird. Offizielle Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Arzneimitteln sollten berücksichtigt werden. [Stand FI Ceftazidim Kabi: 08/2015]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Aztreonam J01DF01 Cayston®	Aztreonam wird angewendet zur suppressiven Behandlung chronischer Lungeninfektionen durch Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit Mukoviszidose (zystischer Fibrose, CF) ab einem Alter von 6 Jahren. Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. [Stand FI: 04/2019]
Ciprofloxacin J01MA02 Generisch	Ciprofloxacin ist indiziert für die Behandlung der folgenden Infektionen. Vor Beginn der Behandlung müssen die vorliegenden Informationen zu Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin besonders berücksichtigt werden. Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Erwachsene: Untere Atemwegsinfektionen verursacht durch Gramnegative Bakterien: - Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose oder bei Bronchiektasien Kinder und Jugendliche: Durch Pseudomonas aeruginosa verursachte bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose Die Behandlung sollte nur von einem in der Behandlung von zystischer Fibrose und/oder von schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen erfahrenen Arzt initiiert werden. [Stand FI Ciprobay®: 01/2019]
Levofloxacin J01MA12 Generisch	Levofloxacin ist zur Behandlung von chronischen Infektionen der Lunge durch Pseudomonas aeruginosa bei erwachsenen Patienten mit zystischer Fibrose (cystic fibrosis [CF], Mukoviszidose) angezeigt. Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. [Stand FI Quinsair®: 02/2019]
Colistimethat J01XB01 Generisch	ColistiFlex ist bei erwachsenen Patienten und Kindern mit zystischer Fibrose zur Behandlung chronischer pulmonaler Infekte indiziert, die durch Pseudomonas aeruginosa verursacht warden. Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten. [Stand FI ColistiFlex®: 08/2017]
Meronem J01D H02 Meronem®	Meronem ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 3 Monaten: - Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose […] Für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten die offiziellen Leitlinien beachtet werden. [Stand FI: 08/2019]
Tobramycin J01GB01 Generisch	Zur Behandlung chronischer Infektionen der Lunge mit Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit Mukoviszidose ab einem Alter von 6 Jahren. Bramitob ist für die inhalative Anwendung bestimmt und nicht für eine parenterale Anwendung geeignet. Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten. Die Therapie sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Mukoviszidose eingeleitet werden. [Stand FI Bramitob®: 03/2019]
Sekretolytische Therapie	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Dornase alfa R05CB13 Pulmozyme®	Dornase alfa ist angezeigt zur Behandlung der cystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Patienten, die älter als 5 Jahre sind und deren forcierte Vitalkapazität (FVC) mehr als 40 % des Normalwertes beträgt. [Stand FI: 04/2017]
Mannitol R05CB16 Bronchitol®	Mannitol wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Erwachsenen ab 18 Jahren zusätzlich zum besten Therapiestandard. [Stand FI: 04/2019]
Carbocistein R05CB03 Transbronchin® Kapseln	Zur begleitenden Behandlung bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und Schleimtransport einhergehen. Aus FI 4.2. Dosierung nur für Erwachsene und Jugendliche ab dem 13. Lebensjahr. [Stand FI: 08/2006]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen Stand: 01/2022

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-399z & B-400z (Ivacaftor & Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	17. Dezember 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 Cochrane Reviews 5
3.2 Systematische Reviews 31
3.3 Leitlinien 36
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 52
Referenzen 54

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Indikation

Zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten im Alter zwischen 6 – 12 Jahren, welche mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen.

Hinweise zur Synopse:
Übersichtsarbeiten zu Physiotherapie und Ernährungstherapie wurden nicht eingeschlossen.

Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *zystische Fibrose* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (*https://www.google.com/*) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 15.10.2020 abgeschlossen, die folgende am 26.11.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 720 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 15 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Holland, P. & Jahnke, 2021 [5].

Single versus combination intravenous anti-pseudomonal antibiotic therapy for people with cystic fibrosis.

Fragestellung

To assess the effectiveness of single compared to combination intravenous anti-pseudomonal antibiotic therapy for treating people with CF.

Methodik

Population:

- Children and adults with defined CF, diagnosed clinically and by sweat or genetic testing, with all degrees of disease severity

Intervention/Komparator:

- Trials of any single IV anti-pseudomonal antibiotic compared to a combination of the same IV anti-pseudomonal antibiotic plus one or more other IV anti-pseudomonal antibiotics (drug A versus drug A plus drug B)

Endpunkte:

- spirometric lung function, Sputum bacteriology, Adverse effects, Quality of life (QoL), nutritional status, Additional treatment required, Duration of hospitalization, Time to next course of IV antibiotics, Changes in inflammatory markers (in sputum or blood)

Recherche/Suchzeitraum:

- The Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Trials Register, comprising references identified from comprehensive electronic database searches and handsearches of relevant journals and abstract books of conference proceedings. Most recent search of the Group's Trials Register: 07 October 2020
- Also searched online trials registries on 16 November 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 59 trials, of which we included eight trials (356 participants) comparing a single anti-pseudomonal agent to a combination of the same antibiotic and one other

Charakteristika der Population:

- There was a wide variation in the individual antibiotics used in each trial
- In total, the trials included seven comparisons of a beta-lactam antibiotic (penicillin-related or third generation cephalosporin) with a beta-lactam-aminoglycoside combination and three comparisons of an aminoglycoside with a beta-lactam-aminoglycoside combination.

- All trials either stated that they included both adults and children, or did not state the age range. No trial looked at the effects of single versus combination antibiotic therapy in children alone. One trial included 17 children, but included three children twice, giving a total of 20 treatment courses (McCarty 1988).

Qualität der Studien:

- Six of the included trials were published between 1977 and 1988; these were singlecentre trials with flaws in the randomisation process and small sample size. Overall, the methodological quality was poor and the certainty of the evidence ranged from low to moderate.

Studienergebnisse:

- The review did not find any differences between monotherapy and combination therapy in either the short term or in the long term for the outcomes of different lung function measures, bacteriological outcome measures, need for additional treatment, adverse effects, quality of life or symptom scores.

Fazit der Autoren

The results of this review, regarding the benefits and risks of single versus combination anti-pseudomonal antibiotic therapy in terms of lung function and clinical outcome in people with cystic fibrosis (CF), are inconclusive. In particular, side effects of treatment have not been investigated to a sufficient level, and therefore it is not possible to conclude from this review that either treatment choice is preferable or safer compared to the other. All the trials included in the review looked at different antibiotics, both as a single antipseudomonal agent and in combination therapy and therefore the drug(s) of choice remains uncertain.

Kommentare zum Review

- There was considerable heterogeneity amongst the trials, leading to difficulties in performing the review and interpreting the results. These results should be interpreted cautiously.
- Due to the small number of trials, it was not possible to examine for effects of trial quality, type of antibiotic or treatment regimen using sensitivity and subgroup analyses.

Skilton, M. et al., 2019 [10].

Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis.

Fragestellung

Methodik To evaluate the effects of CFTR potentiators on clinically important outcomes in children and adults with CF.

Population:

- children or adults with CF

Intervention/Komparator:

- CFTR potentiators to placebo or another intervention

Endpunkte:

- Survival, QoL, FEV1, adverse events, hospitalisation, nutrition, growth, etc.

Recherche/Suchzeitraum:

- The Cochrane Cystic Fibrosis Trials Register, compiled from electronic database searches and handsearching of journals and conference abstract books.
- Also searched the reference lists of relevant articles, reviews and online clinical trial registries. Last search: 21 November 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- five RCTs (447 participants with different mutations) lasting from 28 days to 48 weeks, all assessing the CFTR potentiator ivacaftor.

Charakteristika der Population:

- All 447 participants in the included trials had a confirmed diagnosis of CF. The F508del trial examined the effect of ivacaftor on people homozygous for the F508del mutation (class II mutation) (DISCOVER 2011). In the three G551D trials (class III mutation), participants were required to possess at least one G551D-CFTR allele (Accurso 2010; ENVISION 2013; STRIVE 2011). The R117H trial required participants to have at least one R117H-CFTR allele (KONDUCT 2015).
- Two trials recruited recruited participants aged 12 years and older (DISCOVER 2011; STRIVE 2011); participants in the F508del trial had a mean age of 25.5 years (DISCOVER 2011) and participants in the adult G551D trial had a mean age of 23.2 years (STRIVE 2011). The phase 2 G551D trial recruited participants aged 18 years and over and participants had a median 21 age of years (Accurso 2010). The paediatric phase 3 G551D trial enrolled participants aged 6 to 11 years of age and participants had a mean age of 8.9 years (ENVISION 2013). The R117H trial recruited those over 6 years of age and participants had a mean age of 31 years (KONDUCT 2015).

Qualität der Studien:

- The quality of the evidence was moderate to low, mainly due to risk of bias (incomplete outcome data and selective reporting) and imprecision of results, particularly where few individuals experienced adverse events. Trial design was generally well-documented. All trials were industry-sponsored and supported by other non-pharmaceutical funding bodies.

Studienergebnisse:

- *F508del (class II) (140 participants)*
  - *One 16-week trial reported no deaths, or changes in quality of life (QoL) or lung function (either relative or absolute change in forced expiratory volume in one second (FEV1) (moderate-quality evidence). Pulmonary exacerbations and cough were the most reported adverse events in ivacaftor and placebo groups, but there was no difference between groups (low-quality evidence); there was also no difference between groups in participants interrupting or discontinuing treatment (low-quality evidence). Number of days until the first exacerbation was not reported, but there was no difference between groups in how many participants developed pulmonary exacerbations. There was also no difference in weight. Sweat chloride concentration decreased, mean difference (MD) -2.90 mmol/L (95% confidence interval (CI) -5.60 to -0.20).*

- **G551D (class III) (238 participants)**
  - The 28-day phase 2 trial (19 participants) and two 48-week phase 3 trials (adult trial (167 adults), paediatric trial (52 children)) reported no deaths. QoL scores (respiratory domain) were higher with ivacaftor in the adult trial at 24 weeks, MD 8.10 (95% CI 4.77 to 11.43) and 48 weeks, MD 8.60 (95% CI 5.27 to 11.93 (moderate-quality evidence). The adult trial reported a higher relative change in FEV1 with ivacaftor at 24 weeks, MD 16.90% (95% CI 13.60 to 20.20) and 48 weeks, MD 16.80% (95% CI 13.50 to 20.10); the paediatric trial reported this at 24 weeks, MD 17.4% (P < 0.0001)) (moderate-quality evidence). These trials demonstrated absolute improvements in FEV1 (% predicted) at 24 weeks, MD 10.80% (95% CI 8.91 to 12.69) and 48 weeks, MD 10.44% (95% CI 8.56 to 12.32). The phase 3 trials reported increased cough, odds ratio (OR) 0.57 (95% CI 0.33 to 1.00) and episodes of decreased pulmonary function, OR 0.29 (95% CI 0.10 to 0.82) in the placebo group; ivacaftor led to increased dizziness in adults, OR 10.55 (95% CI 1.32 to 84.47). There was no difference between groups in participants interrupting or discontinuing treatment (low-quality evidence). Fewer participants taking ivacaftor developed serious pulmonary exacerbations; adults taking ivacaftor developed fewer exacerbations (serious or not), OR 0.54 (95% CI 0.29 to 1.01). A higher proportion of participants were exacerbation-free at 24 weeks with ivacaftor (moderate-quality evidence). Ivacaftor led to a greater absolute change from baseline in FEV1 (% predicted) at 24 weeks, MD 10.80% (95% CI 8.91 to 12.69) and 48 weeks, MD 10.44% (95% CI 8.56 to 12.32); weight also increased at 24 weeks, MD 2.37 kg (95% CI 1.68 to 3.06) and 48 weeks, MD 2.75 kg (95% CI 1.74 to 3.75). Sweat chloride concentration decreased at 24 weeks, MD -48.98 mmol/L (95% CI -52.07 to -45.89) and 48 weeks, MD -49.03 mmol/L (95% CI -52.11 to -45.94).
- **R117H (class IV) (69 participants)**
  - One 24-week trial reported no deaths. QoL scores (respiratory domain) were higher with ivacaftor at 24 weeks, MD 8.40 (95% CI 2.17 to 14.63), but no relative changes in lung function were reported (moderate-quality evidence). Pulmonary exacerbations and cough were the most reported adverse events in both groups, but there was no difference between groups; there was no difference between groups in participants interrupting or discontinuing treatment (low-quality evidence). Number of days until the first exacerbation was not reported, but there was no difference between groups in how many participants developed pulmonary exacerbations. No changes in absolute change in FEV1 or weight were reported. Sweat chloride concentration decreased, MD -24.00 mmol/L (CI 95% -24.69 to -23.31).

Fazit der Autoren

The F508del trial demonstrated no evidence to support the use of ivacaftor in those with the F508del mutation (DISCOVER 2011). The two G551D phase 3 trials demonstrated a clinically relevant impact of ivacaftor on outcomes at 24 and 48 weeks in children (over six years of age) and adults with cystic fibrosis (CF) and the G551D mutation (ENVISION 2013; STRIVE 2011). The R117H trial demonstrated an improvement in the respiratory domain of the CFQ-R but no improvement in respiratory function (KONDUCT 2015). These trials were judged to have a moderate risk of bias.

Smith, S. et al., 2018 [11].

Inhaled antibiotics for pulmonary exacerbations in cystic fibrosis.

Fragestellung

To determine if treatment of pulmonary exacerbations with inhaled antibiotics in people with cystic fibrosis improves their quality of life, reduces time off school or work and improves their long-term survival.

Methodik

Population:

- Children and adults with CF who are diagnosed with having a pulmonary exacerbation

Intervention/Komparator:

- any inhaled antibiotic

Endpunkte:

- QoL, Lung function (spirometry), Need for hospital admission, Need for additional antibiotics, Time to next pulmonary exacerbation, Weight, Adverse effects, etc.

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Cystic Fibrosis Group's Cystic Fibrosis Trials Register. Date of the last search: 03 October 2018.
- ClinicalTrials.gov, the Australia and New Zealand Clinical Trials Registry and WHO ICTRP for relevant trials. Date of last search: 09 October 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

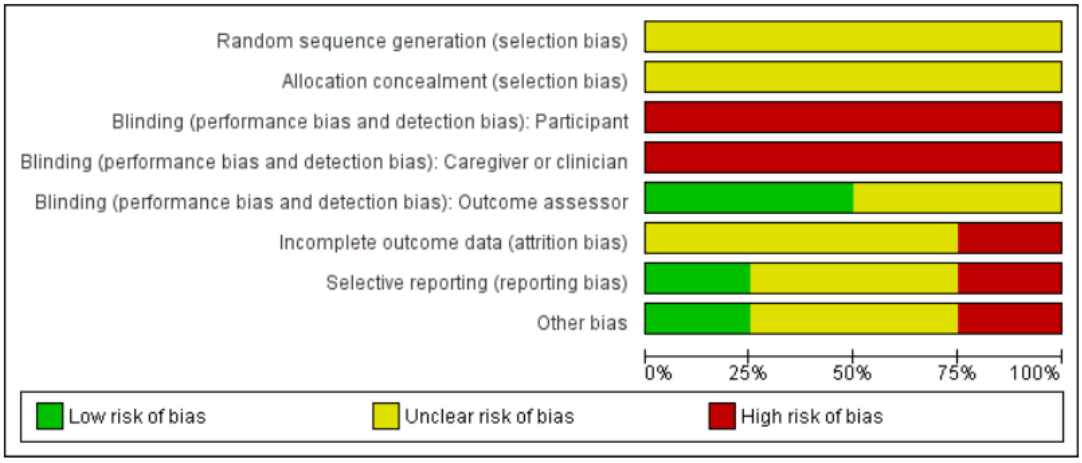
Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien & Charakteristika der Population:

- Four trials with 167 participants are included in the review. Two trials (77 participants) compared inhaled antibiotics alone to intravenous antibiotics alone and two trials (90 participants) compared a combination of inhaled and intravenous antibiotics to intravenous antibiotics alone. In all trials the inhaled antibiotics were compared to the same antibiotics given intravenously. The numbers of participants in each trial ranged from 18 to 62.

Qualität der Studien:

- Risk of bias was difficult to assess in most trials, but for all trials we judged there to be a high risk from lack of blinding and an unclear risk with regards to randomisation. Results were not fully reported and only limited data were available for analysis.



Studienergebnisse:

- Inhaled antibiotics alone versus intravenous antibiotics alone
  - Only one trial (n = 18) reported a perceived improvement in lifestyle (quality of life) in both groups (very low-quality of evidence).
  - Two trials measured lung function, but there was no difference reported between treatment groups (very low-quality evidence).
  - One trial (n = 18) reported no difference in the need for additional antibiotics and the second trial (n = 59) reported on the time to next exacerbation. In neither case was a difference between treatments identified (both very low-quality evidence).
  - The single trial (n = 18) measuring adverse events and sputum microbiology did not observe any in either treatment group for either outcome (very low-quality evidence).
- Inhaled antibiotics plus intravenous antibiotics versus intravenous antibiotics alone
  - Two trials measured lung function, but found no difference between groups in forced expiratory volume in one second (one trial, n = 28, very low-quality evidence) or vital capacity (one trial, n = 62).
  - Neither trial reported on the need for additional antibiotics or the time to the next exacerbation; however, one trial (n = 28) reported on hospital admissions and found no difference between groups.
  - Two trials reported no difference between groups in adverse events (very low-quality evidence) and one trial (n = 62) reported no difference in the emergence of antibiotic-resistant organisms (very low-quality evidence).

Fazit der Autoren

There is little useful high-level evidence to judge the effectiveness of inhaled antibiotics for the treatment of pulmonary exacerbations in people with cystic fibrosis. The included trials were not sufficiently powered to achieve their goals. Hence, we are unable to demonstrate whether one treatment was superior to the other or not. Further research is needed to establish whether inhaled tobramycin may be used as an alternative to intravenous tobramycin for some pulmonary exacerbations.

Kommentare zum Review

- Sowohl Kinder als auch Erwachsene in den Studien. Keine separaten Analysen.

Yang C et al., 2018 [15].

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:

- Lung function, 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, weight, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 19 RCTs (2565 participants)

Charakteristika der Population:

- Four trials included adults only. Four trials included children only; one trial enrolled children aged six to 10 years, two trials enrolled participants aged six to 18 years and the remaining trial recruited infants with a mean (SD) age of 42 (32) weeks. Seven trials included mixed adult and paediatric populations. One trial included participants aged one year and over, four trials included participants aged five years or older, one trial included participants aged seven years or older and a further trial included participants aged eight years or older.

Qualität der Studien:

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

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.

<u>Dornase alfa vs hypertonic saline</u>

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 Hypertonic Saline	Corresponding risk 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 FEV_1 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 mannitol	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 [8].

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:

- QoL, Kung function, AEs, Exacerbations, hospitalisations, etc.

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of bias tool

Ergebnisse

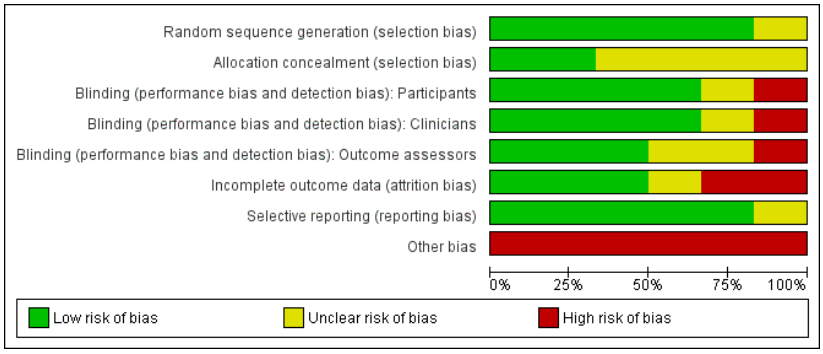
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs

Charakteristika der Population:

- Alter: 6-55 Jahre
- In three studies the mean age was late teens or early 20s (Aitken 2012; Bilton 2011; Jaques 2008) and in three studies the mean age was between 12 and 14 years (de Boeck 2017; Middleton 2015; Minasian 2010).

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: FEV_1 mL (change from baseline) Follow-up: up to 6 months, repeated measures	The mean change from baseline in FEV_1 mL ranged across the 50 mg mannitol groups from 26.0 to 32.5	The mean change from baseline in FEV_1 mL in the 400 mg mannitol groups was on average 86.5 higher (95% CI 45.2 to 127.9 higher)	NA	600 participants *2 studies*	⊕⊕⊕◯ **moderate**[1]	Data provided by mannitol manufacturer Pharmaxis were analysed via a MMRM analysis
Adverse events relating to treatment Scale: mild, moderate, severe and total Follow-up: up to 6 months	The most commonly adverse events reported were cough and haemoptysis (in 5% and 2% of participants respectively)	The most commonly adverse events reported were cough and haemoptysis (in 10% and 5% of participants respectively)	See comment	600 participants *2 studies*	⊕⊕⊕◯ **moderate**[1]	We found no statistically significant differences in rates of adverse events related to treatment (of all severities) between treatment groups

*For lung function outcomes, the basis for the **assumed risk** is the range of mean values in the control group and the **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
For Health related Quality of Life and Adverse events, the basis of the **assumed risk** and the **corresponding risk** is described in the comments
CF: cystic fibrosis;**CFQ-R:** Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version, **CI:** confidence interval; **FEF_{25-75}:** mid-expiratory flow; **FEV_1:** 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: FEV_1 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] *1 cross-over study*	⊕○○○ **very low**[1,2,3]	
Lung function: FEV_1 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] *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 (9% and 30% 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

Subgroup analysis – age:

- Lung function

Table 2. Mannitol versus control - subgroup analysis by age (lung function)

Outcome	Time point	Adults (n = 317)			Children (n = 258)			P value for test of subgroup differences
		MD	95% CI	P value	MD	95% CI	P value	
FEV_1 (mL)	up to 2 months	89.3	38.96 to 139.64	0.001	50.24	-7.82 to 108.30	0.09	0.32
	up to 4 months	87.83	29.08 to 146.58	0.003	25.89	-40.72 to 92.50	0.45	0.17
	up to 6 months	123.12	56.43 to 189.81	0.0001	62.52	-11.65 to 136.69	0.09	0.23
FEV_1 (% predicted)	up to 2 months	3.72	0.82 to 6.64	0.012	2.64	-0.73 to 6.02	0.13	0.63
	up to 4 months	4.23	0.98 to 7.48	0.01	1.34	-2.42 to 5.10	0.49	0.25
	up to 6 months	5.74	2.36 to 9.13	0.001	3.03	-0.78 to 6.84	0.12	0.30
FVC (mL)	up to 2 months	101.66	35.15 to 168.16	0.003	69	-5.0 to 142.99	0.07	0.52
	up to 4 months	111.82	36.75 to 186.89	0.004	46.16	-35.53 to 127.84	0.27	0.25
	up to 6 months	158.44	74.87 to 242.01	0.001	71.21	-19.1 to 161.51	0.12	0.17
FEF_{25-75} (mL/s)	up to 2 months	95.09	0.56 to 189.63	0.05	15.44	-95.62 to 126.51	0.79	0.28
	up to 4 months	108.42	10.23 to 206.63	0.03	-53.07	-165.97 to 59.84	0.36	0.03
	up to 6 months	59.27	-55.59 to 174.12	0.31	31.29	-96.72 to 159.30	0.63	0.75
Exacerbations	up to 6 months	0.76	0.52 to 1.13	0.18	0.62	0.35 to 1.09	0.10	0.55

CI: confidence interval; **FEF_{25-75}**: mid-expiratory flow; **FEV_1**: forced expiratory volume at one second; **FVC**: forced vital capacity; **MD**: mean difference; **RR**: risk ratio.
MD and 95% CI for measures of lung function is change from baseline pooled across two studies (Aitken 2012; Bilton 2011).
RR and 95% CI represents the proportion of participants experiencing pulmonary exacerbations pooled across two studies (Aitken 2012; Bilton 2011).
* Intention-to-treat population analysed for lung function outcomes, all randomised participants were included for the outcome of pulmonary exacerbations: adults (n = 341) and children (n = 259).

- Adverse events

Adverse event	Adults (n = 341)		Children (n = 259)		P value for test of subgroup differences
	RR	99% CI	RR	99% CI	
Cough	2.05	0.75 to 5.57	2.03	0.48 to 8.67	0.99
Haemoptysis	1.83	0.46 to 7.28	5.48	0.36 to 82.41	0.35
Pharyngolaryngeal pain	2.18	0.35 to 13.47	1.77	0.26 to 11.92	0.84
Throat irritation	0.97	0.09 to 10.24	2.05	0.11 to 39.42	0.61
Productive cough	0.65	0.08 to 5.16	3.48	0.07 to 183.99	0.33
Wheezing	0.32	0.04 to 3.00	1.13	0.08 to 15.79	0.35
Asthma	0.13	0.00 to 7.11	3.36	0.06 to 175.87	0.14
Bronchospasm	3.35	0.06 to 177.81	NA		NA
Condition aggravated	1.30	0.33 to 5.17	1.73	0.21 to 14.32	0.77
Chest discomfort	1.08	0.17 to 6.89	1.13	0.08 to 15.79	0.97
Chest pain	NA		0.13	0.00 to 7.03	NA
Vomiting	0.67	0.05 to 8.52	2.73	0.16 to 47.76	0.34
Post-tussive vomiting	4.39	0.09 to 210.79	2.73	0.16 to 47.76	0.80
Headache	3.90	0.25 to 61.93	1.70	0.20 to 14.30	0.54
Decreased appetite	3.35	0.06 to 177.81	NA		NA
Infections and infestations	0.43	0.08 to 2.21	0.69	0.12 to 4.07	0.61
Musculosketal and connective tissue disorders	3.24	0.20 to 53.67	0.68	0.05 to 8.93	0.29
Skin and subcutaneous disorders	1.31	0.15 to 11.79	2.05	0.11 to 39.42	0.75

CI: confidence interval; **NA:** not estimable (no events reported in the subgroup); **RR**: risk ratio.
RR and 99% CI represents the proportion of participants experiencing pulmonary exacerbations pooled across two studies (Aitken 2012; Bilton 2011) (except asthma, bronchospasm, chest pain and decreased appetite reported in Bilton 2011 only).

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 [13].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

- placebo or another intervention

Endpunkte:

- primäre Endpunkte:
  - 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 hand searching of two journals - Pediatric Pulmonology and the Journal of Cystic Fibrosis.), trials database Clinicaltrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform
- Date of the most recent search of the Group's register: 24 February 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

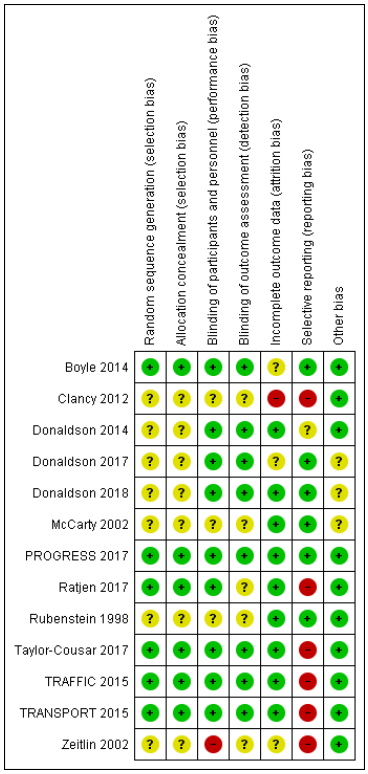
Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

- A Phase 2 study included a dose-escalation arm, a comparison of various doses of tezacaftor-ivacaftor in people homozygous for F508del, and a comparison of tezacaftor-ivacaftor against ivacaftor alone in people with one F508del mutation and one G551D mutation (Donaldson 2018).
- One study recruited children between the ages of 6 to 11 years (Ratjen 2017), five studies recruited adolescents and adults (PROGRESS 2017; Rubenstein 1998; Taylor-Cousar 2017; TRAFFIC 2015; TRANSPORT 2015) and the remaining 13 studies recruited only adults.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

Lumacaftor vs placebo

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

Tezacaftor plus Ivacaftor compared with placebo or ivacaftor alone

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
FEV_1 % 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. Keine klaren Subruppenanalysen zu Kindern/Erwachsenen.

Smith S et al., 2018 [12].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

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

Endpunkte:

- primäre Endpunkte:
  - Physiological measures of lung function
  - Exacerbation of respiratory infection
- sekundäre Endpunkte:
  - 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 hand searching of two journals - Pediatric Pulmonology and the Journal of Cystic Fibrosis.), trials database Clinicaltrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform
- Date of the most recent search of the Group's register: 13 February 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

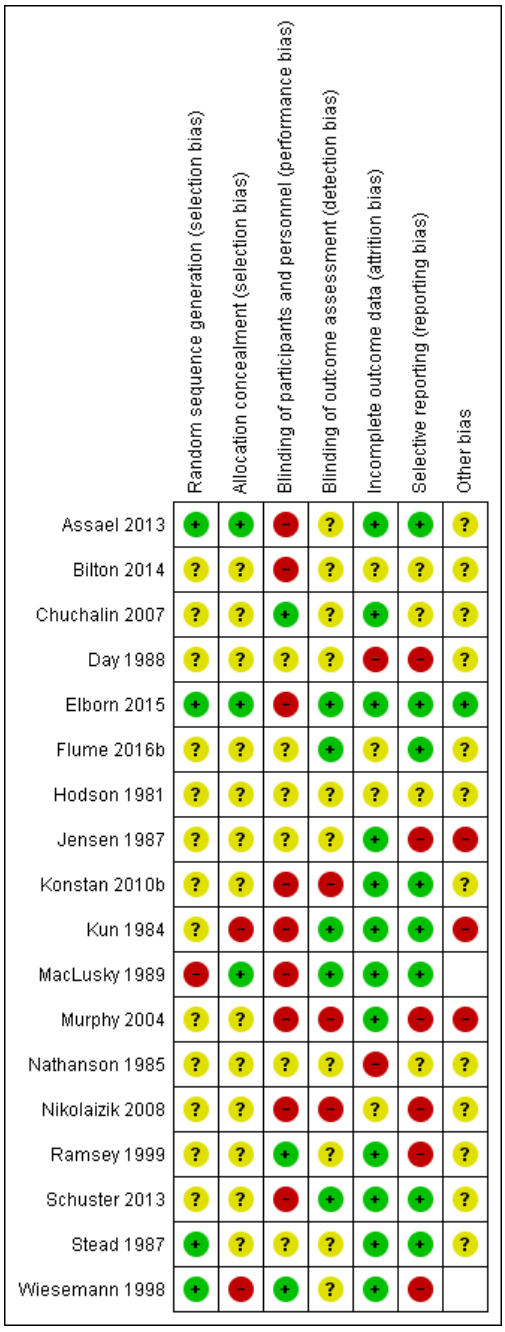
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 trials

Charakteristika der Population:

- Participants were both children and adults

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:
Colistimethat vs Tobramycin

Colistimethate dry powder (Colobreathe®) compared with TIS for long-term therapy in CF

Patient population: children and adults with CF and *P aeruginosa* infection
Settings: outpatients
Intervention: colistimethate dry powder for inhalation (one 1.6625 MU capsule twice daily for 24 weeks)
Comparison: TIS (3 cycles of 28-days of TIS (300 mg/5 mL) twice daily followed by a 28-day off period)

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	Colistimethate dry powder for inhalation (Colobreathe®)				
FEV_1 (% predicted): mean change from baseline Follow-up: 24 weeks	Adjusted mean difference between the groups (ITT population LOCF) for the change in FEV_1 % predicted, MD -0.98% (95% CI -2.74% to 0.86%). There was no significant difference between the 2 groups for this outcome		NA	374 (1)	⊕⊕◯◯ **low**[1,2]	The data were not normally distributed and were analysed using log-transformation analysis. We have reported the results directly from the paper
Pulmonary exacerbations: number of pulmonary exacerbations Follow-up: 24 weeks	**262 per 1000**	**312 per 1000** (225 to 430 per 1000)	**RR 1.19** (0.86 to 1.64)	374 (1)	⊕⊕⊕◯ **moderate**[1]	
Quality of life: adjusted mean change in CFQ-R score at the end of treatment Follow-up: 24 weeks	The adjusted mean changes at the end of the trial favoured the Colobreathe® group in terms of treatment burden (P = 0.091) This difference was significant at Week 4 (P < 0.001).		NA	374 (1)	⊕⊕◯◯ **low**[1,3]	The trial was not powered to detect differences in overall quality of life Results reported directly from paper.
Survival: number of deaths Follow-up: over 3 months and up to 12 months	**10 per 1000**	**2 per 1000** (0 to 43 per 1000)	**RR 0.21** (0.01 to 4.32)	374 (1)	⊕⊕◯◯ **low**[1,4]	
Antibiotic resistance: change in mean MIC_{50} and MIC_{90} at the end of the trial Follow-up: 24 weeks	The mean MIC_{50} (breakpoint of ≥ 8 mg/L) changed in the TIS group by 0.5 compared to 0.0 in the Colobreathe® group The mean MIC_{90} (breakpoint of ≥ 8 mg/L) changed in the both groups by 4.0		NA	374 (1)	⊕⊕◯◯ **low**[1,3]	
Adverse events: number of treatment related adverse events. Follow-up: 24 weeks	**466 per 1000**	**820 per 1000** (699 to 969 per 1000)	**RR 1.76** (1.50 to 2.08)	379 (1)	⊕⊕◯◯ **low**[1,4]	Treatment-related adverse events were significantly lower in the TIS group than the Colobreathe® group P < 0.0001

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: confidence interval; **FEV_1**: forced expiratory volume at 1 second; **FVC**: forced vital capacity; **ITT**: intention-to-treat; **LOCF**: last observation carried forward; **MIC**: minimum inhibitory concentration; **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 *P aeruginosa*
Settings: outpatients
Intervention: AZLI 75 mg 3 times daily
Comparison: TIS 300 mg twice-daily

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	AZLI				
FEV_1 (% 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 *P aeruginosa* 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; **FEV_1**: 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 TIS	Corresponding risk LIS				
FEV_1 (% 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 *P aeruginosa* 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; **FEV_1**: 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.

Kommentar zum Review:

- Keine Subgruppenanalsen zu Kindern/Erwachsenen.

3.2 Systematische Reviews

Habib AR et al., 2019 [1].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with CF

Intervention:

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

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight phase 3 and six phase 2 studies

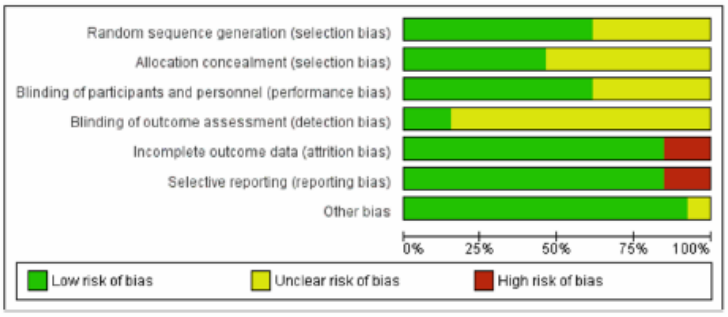
Charakteristika der Population:

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

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

Qualität der Studien:

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



Studienergebnisse:

- Primary outcome (ppFEV1):
  - Of all the CFTR modulators examined to date, individuals with a G551D mutation treated with IVA experienced the largest improvement in ppFEV1 compared to placebo (n = 2 studies; n = 213; weighted absolute mean difference 10.8, 95% CI: 9.0–12.7) with no heterogeneity (I2 = 0%) in results between studies.
  - For F508del homozygous individuals 12 years and older, ppFEV1 significantly improved with LUM-IVA and TEZ-IVA compared to placebo. The effect size was similar for TEZ-IVA (n = 2 studies; n = 535; weighted absolute mean difference 4.0, 95% CI: 3.2–4.8) and higher dose LUM-IVA (n = 3 studies; n = 755; weighted absolute mean difference 3.4, 95% CI: 2.4–4.4).
  - For individuals 6–11 years, there was a mild increase in ppFEV1 for LUM-IVA compared to placebo (n = 1 study; n = 204; absolute mean difference 2.4, 95% CI: 0.4–4.4)19. No significant treatment effect was observed with IVA or TEZ alone, and there was a trend toward worsening in ppFEV1 for F508del homozygous individuals treated with higher doses of LUM (Fig. 3A).
  - For F508del heterozygous individuals, there was no significant improvement in ppFEV1 on LUM or LUM-IVA. In a small study involving individuals with F508del/G551D, TEZ-IVA did not lead to a significant improvement in ppFEV1 compared to IVA alone.

- For individuals with the R117H mutation on at least one allele, IVA did not lead to an overall improvement in ppFEV1 compared to placebo, but there was a significant improvement in a pre-defined subgroup analysis restricted to adults (n = 50; absolute mean difference 5.0, 95% CI 1.2–8.8).
- For individuals with a nonsense mutation on at least one allele, ataluren did not result in a significant relative improvement in ppFEV1 compared to placebo.

- Secondary outcomes
  - Pulmonary exacerbations (PEx): Of all the CFTR modulators examined, individuals (≥12 years old) with a G551D mutation receiving IVA derived the greatest reduction in PEx risk compared to placebo (n = 1 study; n = 161; OR 0.39, 95% CI: 0.21–0.74). LUM-IVA and TEZ-IVA also significantly reduced the risk of PEx compared to placebo in F508del homozygous individuals (≥12 years old) but the risk reduction was less than that observed with IVA in G551D. In comparison to placebo, no significant reduction in PEx risk was observed for F508del homozygous individuals or individuals with the R117H mutation on at least one allele receiving IVA, nor for individuals with a nonsense mutation receiving ataluren.
  - Pulmonary exacerbations (PEx) requiring hospitalization: LUM-IVA reduced the risk of PEx requiring hospitalization in F508del homozygous individuals. TEZ-IVA also significantly reduced the rate of PEx leading to hospitalization compared to placebo (n = 1 study; n = 504; rate ratio 0.53, 95% CI 0.34–0.82) but a risk ratio could not be calculated. Individuals with the G551D mutation on at least one allele treated with IVA also experienced a reduction in the risk of PEx requiring hospitalization but this was not statistically significant.
  - CFQ-R respiratory domain: Compared to placebo, CFQ-R Respiratory domain scores improved to a similar extent for IVA treated individuals (≥6 years old) with the G551D mutation on at least one allele (n = 3 studies; n = 236; weighted absolute mean difference: 7.2, 95% CI: 3.3–11.1), IVA treated individuals ≥18 years old with at least one R117H mutation (n = 1 study; n = 69; absolute mean difference: 8.4, 95% CI: 2.2–14.6), and for LUM-IVA treated F508del heterozygous individuals ≥18 years old (n = 1 study; n = 125; absolute mean difference: 6.5, 95% CI 1.4–11.6).
  - CFQ-R Respiratory domain scores also significantly improved with TEZ-IVA and LUM-IVA in F508del homozygous individuals (≥12 years old) but the mean difference did not exceed the minimal clinically important difference (MCID) for LUM-IVA. Furthermore, there was no significant improvement in CFQ-R Respiratory domain scores for patients 6–11 years old on LUM-IVA compared to placebo.
  - There was worsening of the CFQ-R Respiratory domain score for F508del homozygous and heterozygous individuals (≥18 years old) on LUM alone. In a small phase 2 study involving individuals with F508del/G551D, TEZ-IVA did not lead to significant improvement in the CFQ-R Respiratory domain compared to IVA alone. For individuals with a nonsense mutation on at least one allele, ataluren did not modify CFQ-R Respiratory domain score compared to placebo.
  - Nutritional outcomes (BMI and weight): For individuals with at least one G551D mutation (≥6 years old), significant improvements in weight were observed on IVA compared to placebo (n = 2 studies; n = 213; weighted absolute mean difference: 2.8 kg, 95% CI: 1.8–3.8). For F508del homozygous individuals (≥12 years old), a clinically modest but statistically significant increase in BMI was observed for both doses of LUM-IVA compared to placebo; however, no significant treatment effect was seen in individuals 6–11 years on LUM-IVA. TEZ-IVA did not lead to improvement in BMI compared to placebo in individuals 12 years and older. For F508del heterozygous individuals (≥18 years old), LUM-IVA did not result in significant improvement in

weight or BMI compared to placebo26. There were no significant improvements in BMI compared to placebo among IVA treated individuals with an R117H mutation or ataluren treated individuals with a nonsense mutation (data not shown).

- Adverse event reporting: CFTR modulators were generally well tolerated compared to placebo. For studies involving F508del homozygous and heterozygous individuals, those assigned to LUM had increased dyspnea and “abnormal respiration” compared to placebo. F508del homozygous and heterozygous subjects assigned to LUM and LUM-IVA also had more respiratory-related adverse events leading treatment discontinuation compared to placebo. For the one study involving individuals with a nonsense mutation, subjects receiving ataluren had increased incidence of acute kidney injury compared to placebo (15% vs. <1%) resulting in higher rates of treatment discontinuation.
- The prevalence of LFT abnormalities was generally similar between treatment and placebo, however there were a few exceptions. A greater proportion of G551D patients had severe ALT elevations (>8x ULN) on IVA compared to placebo (3.6% vs 0%). Milder elevations in AST (2–3X ULN) were observed for G551D patients on IVA and ALT or AST (>3X ULN) in F508del homozygous children aged 6–11 on LUM-IVA compared to placebo.

Fazit der Autoren

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

Kommentar zum Review

- Keine Subgruppenanalysen nach Alter

Wu HX et al., 2019 [14].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- CF patients with the F508del-CFTR mutation

Intervention/Komparator:

- CFTR corrector and potentiator combination therapy vs. Placebo

Endpunkte:

- ppFEV1, the CFQ-R respiratory domain score, BMI, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

- Primary analysis revealed that combination therapy increased ppFEV1 (MD 2.38, 1.62–3.15,
- P\0.00001), improved CFQ-R respiratory domain score (MD2.59, 0.96–4.22, P = 0.002) and BMI (MD 0.21, 0.03–0.39, P = 0.02) in CF patients with the F508del-CFTR mutation.
- In secondary analysis, combination therapy had no impact on the number of participants reporting AEs (OR 0.88, 0.58–1.33, P = 0.53), but increased the proportion of discontinued treatments due to AEs (OR 2.71, 1.3–5.63, P = 0.008).

Anmerkung/Fazit der Autoren

This study shows that CFTR corrector and potentiator combination therapy has an acceptable safety profile and shows improvement in lung function, nutritional status and clinical score in CF subjects homozygous for F508del. It also indicates the combination therapy potential as a novel, effective regimen for CF with F508del homozygous mutation.

Kommentar zum Review

- Keine Subgruppenanalysen nach Alter

3.3 Leitlinien

Hammermann, J. et al., 2020 [4] & [3] & [2].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie.

Zielsetzung/Fragestellung

Damit die Vorteile des neu eingeführten Neugeborenen-Screenings durch die frühere Diagnose und den früheren Therapiebeginn für die Patienten tatsächlich in Lebenszeit und – qualität umgesetzt werden können und um die Versorgung von Kindern mit Mukoviszidose in den ersten beiden Lebensjahren zu optimieren, soll mit dieser Leitlinie eine Orientierungshilfe für die sinnvolle und notwendige Diagnostik und Behandlung zur Verfügung gestellt werden.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- systematische Literaturrecherchen in der MEDLINE und der Cochrane Library: 2017

LoE/GoR

Evidenzlevel	Therapiestudien (auch Beobachtungsstudien)	Diagnostikstudien
1a	Systematischer Review von RCTs	Systematischer Review von Level 1 Diagnostikstudien
1b	Einzelne RCTs	Kohortenstudien mit guten Referenzstandards zur Validierung eines diagnostischen Tests
2a	Systematischer Review von Kohortenstudien	Systematischer Review von Level 2 Diagnostikstudien
2b	Einzelne Kohortenstudien	Explorative Kohortenstudien mit guten Referenzstandards
3a	Systematische Reviews von Fallkontrollstudien	Systematische Reviews von Level 3 Diagnostikstudien
3b	Einzelne Fallkontrollstudien	Nicht konsekutiv durchgeführte Studie oder Studie ohne konsistent angewandte Referenzstandards
4	Fallserien; Grundlagenarbeiten	Fallkontrollstudien mit schlechtem oder nicht-unabhängigem Referenzstandard
5	Expertenmeinung, (nicht systematischer) Review	Expertenmeinung

Bei methodischen Mängeln oder hohem Verzerrungsrisiko wurde dem Evidenzlevel ein „-“ beigefügt.

Empfehlungsgrad	Definition
A	Starke Empfehlung (soll)
B	Empfehlung (sollte)
0	Empfehlung offen (kann)

Empfehlungen

Wann und wie sollte mit der Therapie begonnen werden?

- Physiotherapie soll zeitnah nach Diagnosestellung begonnen werden. [Empfehlungsgrad: A]
- Bestandteile der Therapie sollten die Sekretmobilisation, die Förderung körperlicher Aktivität und die Schulung der Inhalationstherapie sein, insbesondere die Anleitung der Sorgeberechtigten in die selbständige Durchführung. [Empfehlungsgrad: B]
- Die physiotherapeutischen Behandlungen sollen von Physiotherapeuten durchgeführt werden, die eine Zusatzqualifikation in atemtherapeutischen Techniken erworben haben, z.B. in Deutschland „Grundkurs Physiotherapie bei chronischen Lungenerkrankungen und Mukoviszidose“. [Empfehlungsgrad: A]
- Eine Inhalation mit atemwegserweiternden Medikamenten (z.B. Salbutamol) kann vor der Physiotherapie durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad: 0]
- Inhalation mit Dornase alfa kann durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad 0]
- Eine Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung soll durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad A]
- Beta-2-Mimetika sollten vorher angewendet werden, wenn es klinische Hinweise auf eine Bronchialobstruktion gibt. [Empfehlungsgrad B]
- Inhalationen mit kurzwirksamen ß2-Sympathomimetika können durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad: 0]
- Bei Erstnachweis von S. aureus (Penicllin- oder Methicillin-sensibel oder Methicillin-resistenter S. aureus; PSSA, MSSA oder MRSA) soll eine antibiotische Therapie mit gegen S. aureus empfohlenen, sensibel getesteten Antibiotika erfolgen. [Empfehlungsgrad A]
- Bei wiederholtem Nachweis von S. aureus (PSSA, MSSA oder MRSA) soll nur bei pulmonaler Exazerbation antibiotisch behandelt werden. [Empfehlungsgrad A]
- Eine antibiotische Dauerprophylaxe soll nicht durchgeführt werden [Empfehlungsgrad A]
- Bei Erstnachweis von H. influenzae soll eine antibiotische Therapie mit gegen H. influenzae gerichteten Antibiotika durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad A]
- Bei Erregern wie S. maltophilia und A. xylosoxidans sollte eine antibiotische Therapie mit gegen die entsprechenden Erreger gerichteten Antibiotika durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad B]
- Bei wiederholtem Nachweis dieser Erreger soll bei pulmonaler Exazerbation antibiotisch behandelt werden. [Empfehlungsgrad A]
- Eine prophylaktische antibiotische Therapie, um eine Kolonisation mit diesen gramnegativen Erregern zu verhindern, sollte nicht durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad B]
- Bei erstem Nachweis von Pseudomonas aeruginosa soll eine frühe Eradikation mittels Tobramycin inhalativ für 4 Wochen ODER mittels Ciprofloxacin p.o kombiniert mit Colistin inhalativ über 3 Wochen erfolgen. Für den Fall, dass eine Inhalation nicht möglich ist, sollte eine intravenöse Kombinationstherapie als Möglichkeit in Betracht

gezogen werden (Übernommen aus S3 – Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“, Modul 1) [Empfehlungsgrad: A]

- Bei Patienten mit chronischer Pseudomonas aeruginosa-Infektion soll eine inhalative antibiotische Suppressionstherapie durchgeführt werden (Übernommen aus S3 – Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“, Modul 2) [Empfehlungsgrad: A]
- Eine generelle Therapie der Lungenerkrankung bei Mukoviszidose sollte weder mit inhalativen noch mit oralem NAC erfolgen. [Empfehlungsgrad B]
- Eine Nasenspülung mit physiologischer Kochsalzlösung sollte regelmäßig durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad B]
- Wegen des unklaren Sicherheitsprofils und der Notwendigkeit von Spiegelbestimmungen sollte eine Langzeittherapie mit Ibuprofen nicht durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad B]
- Eine Langzeittherapie mit Montelukast soll bei einer alleinigen Indikation Mukoviszidose nicht durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad A]
- Eine Langzeittherapie mit inhalativen Steroiden soll wegen fehlender Wirksamkeit und wegen möglicher Nebenwirkungen bei einer alleinigen Indikation Mukoviszidose nicht durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad A]
- Eine Langzeitbehandlung mit oralen Steroiden soll wegen der damit verbundenen Nebenwirkungen bei einer alleinigen Indikation Mukoviszidose nicht durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad A]

Mutationsspezifische Therapien (CFTR-Modulatoren)

Das bessere Verständnis der Biologie und Funktion des CFTR Proteins hat in den letzten Jahren zur Zulassung mutationsspezifische Therapien für Kinder über zwei Jahren u.a.

für Patienten mit homozygoter F508del-Mutation und Gatingmutationen geführt [5]. Eine mutationsspezifische Therapie bei Kindern in den ersten Lebensjahren ist mit der Hoffnung verbunden, die frühe Lungenerkrankung und die exokrine Pankreasfunktion zu verbessern. Dem stehen offene Fragen nach Sicherheit, Wirksamkeit und altersadaptierter Dosierung und Applikationsform gegenüber. Für Kinder in den ersten beiden Lebensjahren Altersgruppe liegen nur Studienergebnisse für Ivacaftor vor.

Ivacaftor: Für Kinder zwischen 12 und 24 Monaten mit mindestens einer Gating Mutation (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, oder G1349D) und einem Gewicht von mindestens sieben kg liegt eine offene, nicht randomisierte Studie mit 19 Studienteilnehmern und einer Studiendauer von 24 Wochen (ARRIVAL, [243], Evidenzlevel 2b) vor. Als wichtigste Nebenwirkung fand sich ein Transaminasenanstieg >5xULN in 11,1% (2/18). Der mittlere Abfall der Chloridkonzentration im Schweiß nach 24 Wochen lag bei – 73,5 mmol/l. Es wurde ein Anstieg der faekalen Pankreaselastase im Stuhl bei sechs von neun Patienten von < 50µg/g Stuhl auf ≥ 200µg/g Stuhl und ein Abfall erhöhter Trypsin, Lipase und Amylasewerte im Serum berichtet. Die Studienergebnisse haben zu einer Zulassung durch die European Medicines Agency im November 2018 geführt.

Empfehlung: Kinder im Alter zwischen 12-24 Monaten mit mindestens einer Gating Mutation (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, oder G1349D) und einem Gewicht von mindestens 7 kg sollten Ivacaftor als mutationsspezifische Therapien erhalten. [Empfehlungsgrad B]

Ren CL et al., 2018 [9].

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 2: Should IVA versus No CFTR Modulator Treatment Be Used for Individuals with a CF Diagnosis Due to the R117H Mutation?

- Recommendation 11. The committee suggests against IVA therapy for individuals aged 0–5 years and with a CF diagnosis due to the R117H mutation (conditional recommendation, very low certainty in the evidence).

  Remarks: this recommendation placed high value on the substantial expected costs of therapy and potential side effects against lack of potential for improvement in patient-important outcomes, such as lung function in age range that cannot be easily stratified by lung function. The data considered for this recommendation were comprised of individuals aged 6–11 years, which contained few individuals with compromised lung function and with possible overrepresentation of individuals with limited disease penetrance. Parents and providers may be more likely to use this medication in situations where more severe or more rapidly progressive disease, assessed by other criteria, is present.

  Recommendation 12. The committee suggests IVA for individuals aged 6–11 years with PPFEV1 less than 40% with a diagnosis of CF due to the R117H mutation (conditional recommendation, very low certainty in the evidence).

  Remarks: the overall consensus of the group was that patients, parents, and providers would be more likely to use this medication in situations where more severe or more rapidly progressive disease is present, especially where patients are demonstrating declining lung function while being adherent to usual care.
- Recommendation 13. The committee suggests IVA treatment for individuals aged 6–11 years with PPFEV1 40%–90% with a diagnosis of CF due to the R117H mutation (conditional recommendation, very low certainty in the evidence).

  Remarks: as previously here, patients, parents, and providers would be more likely to use this medication in situations where younger patients are already demonstrating reduced lung function.
- Recommendation 14. The committee suggests that IVA not be used for individuals aged 6–11 years with PPFEV1 greater than 90% with a diagnosis of CF due to the R117H mutation (conditional recommendation, low certainty in the evidence).

  Remarks: the panel believed that this group most closely matched the data from Moss and colleagues (33), which demonstrated a fall in PPFEV1, and patients, parents, and providers would be less likely to use this medication in individuals with possibly limited disease penetrance. (…)

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

- Recommendation 21. The committee makes no recommendation for or against IVA/LUM combination therapy for individuals with a diagnosis of CF and two copies of the F508del mutation who are aged 0–5 years.

  Remarks: the committee chose not to make a recommendation for or against IVA/ LUM combination therapy for this age group, because there is no formulation of this drug that is clinically available.
- Recommendation 22. The committee suggests IVA/LUM combination therapy for individuals with a diagnosis of CF and two copies of the F508del mutation who are aged 6–11 years with PPFEV1 less than 40%. (conditional recommendation, very low certainty in the evidence).

Remarks: decisions on whether or not to prescribe IVA/LUM may vary based on several factors. One factor is balancing the potential benefits for this population versus well-documented intolerance of IVA/ LUM in patients with poor lung function. Additional considerations include possible drug–drug interactions, insurance coverage, and cost to the patient.

- Recommendation 23. The committee suggests IVA/LUM combination therapy for individuals aged 6–11 years with a diagnosis of CF and two copies of the F508del mutation with PPFEV1 40%–90% (conditional recommendation, very low certainty in the evidence).

  Remarks: decisions on whether or not to prescribe IVA/LUM may vary based on several factors. These considerations include possible drug–drug interactions, insurance coverage, and cost to the patient.
- Recommendation 24. The committee suggests IVA/LUM combination therapy for individuals aged 6–11 years with a diagnosis of CF and two copies of the F508del mutation with PPFEV1 greater than 90% (conditional recommendation, very low certainty in the evidence).

  Remarks: decisions on whether or not to prescribe IVA/LUM may vary based on several factors. One factor is whether or not patients with normal lung function will benefit from treatment through prevention of deterioration rather than improvement in PPFEV1. Other considerations include possible drug–drug interactions, insurance coverage, and cost to the patient.
- Recommendation 25. The committee suggests IVA/LUM combination therapy for individuals aged 12–17 years with a diagnosis of CF and two copies of the F508del mutation with PPFEV1 less than 40% (strong recommendation, moderate certainty in the evidence). Remarks: decisions on whether or not to prescribe IVA/LUM may vary based on several factors. One factor is balancing the potential benefits for this population versus well-documented intolerance of IVA/ LUM in patients with poor lung function. (…)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017 [7].

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

<u>Grundlage der Leitlinie</u>

- 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

Recommendations

Pulmonary monitoring, assessment and management

Mucoactive agents

Consideration of clinical benefits and harms

The committee discussed whether a mucoactive or mucolytic agent should be prescribed to everyone who has cystic fibrosis. However, taking into account the potential adverse effects, as well as the inconvenience and the cost of treatment, it was agreed not to recommend it to everyone. Instead, the committee agreed that it should be offered to people with cystic fibrosis who have clinical evidence of lung disease based on radiological imaging or lung function testing.
The committee reviewed the evidence comparing dornase alfa to placebo, which shows significant differences in FEV1 in favour of dornase alfa at 1, 3, 6 and 24 month follow-ups, but also a lack of significant differences in FEV1 in people with severe lung disease at 1 month follow-up.
The committee discussed the evidence comparing nebulised sodium chloride with control (0.9%) or low-concentration (< 3%). After reviewing the conflicting evidence comparing 7% sodium chloride to 0.9% sodium chloride, the committee relied on their expertise and experience to recommend hypertonic sodium chloride instead of isotonic sodium chloride. The committee also reviewed the evidence comparing 7% sodium chloride to 3% sodium chloride. A moderate quality RCT found a clinically significant improvement in FEV1 in the group of participants receiving 7% sodium chloride compared to those who were receiving 3% sodium chloride at 2 and 4 week follow-ups. It was discussed whether a specific concentration of hypertonic sodium chloride should be specified in the recommendations. The committee concluded that it was appropriate not to mention a specific concentration because the highest concentration tolerable for the individual patient should be used (to maximum 7%).

The committee reviewed the evidence comparing acetylcysteine to placebo. Very low to moderate quality evidence showed no clinically significant differences in FEV1 between acetylcysteine and placebo at 4, 12 and 24 week follow-ups. Likewise, low quality evidence showed no differences in need for additional intravenous antibiotics for pulmonary exacerbation at 24 week follow-up. No clinically significant differences were found in inflammatory markers or quality of life either. The committee also noted that acetylcysteine was not commonly used in clinical practice because of the unpleasant smell and taste. Moreover, acetylcysteine needs to be taken up to 4 times a day, so overall it is less tolerable and more burdensome than other mucoactive agents. Based on this, the committee agreed not to make a recommendation in favour of acetylcysteine.
The committee was aware of the NICE TA266 that provides guidance on the use of mannitol dry powder for inhalation for the treatment of cystic fibrosis in adults. Therefore data on mannitol was stratified by age to allow the committee to consider the evidence on children and young people separately from the evidence on adults. The committee discussed the recommendations from NICE TA266 and agreed that mannitol could be recommended as an option in adults who cannot use dornase alfa because of ineligibility, intolerance or inadequate response, and in those whose lung function is rapidly declining (FEV1 decline greater than 2% annually) for whom other osmotic agents are not considered appropriate. They agreed that people currently receiving mannitol whose cystic fibrosis does not meet the cited criteria should be able to continue treatment until they, and their clinician, consider it appropriate to stop. Therefore, the committee adopted these recommendations from NICE TA266.
The committee discussed the use of mannitol in children and young people. Overall the evidence did not show mannitol to have significant clinical benefit nor harm. The committee noted that mannitol is rarely used in clinical practice in children and young people. They were aware of issues of poor tolerability and difficulties with the inhaler device in children and young people. The committee agreed that mannitol may be an option for children and young people when rhDNase and hypertonic sodium chloride have failed or are not tolerated and so made a recommendation to this effect.
The committee reviewed the evidence comparing nebulised dornase alfa to hypertonic sodium chloride, which showed significant differences in FEV1 in favour of dornase alfa at 3 month follow-up but not at 3 week follow-up. The evidence was low or very low quality. Due to the limited evidence, the committee relied on their expertise and experience to guide their decision as to whether dornase alfa or hypertonic sodium chloride should be the first-line treatment. On balance, they agreed that dornase alfa was more effective and tolerable, and insufficient evidence was presented to change currently accepted practice. Therefore, the committee recommended dornase alfa as first choice treatment and hypertonic sodium chloride as second choice treatment.
The committee recommended using hypertonic sodium chloride (alone or in combination with dornase alfa) if there is an inadequate response to dornase alfa, based on clinical assessment or lung function testing. The committee noted that treatment should be tailored to the individual, taking into account their previous experience of mucoactive agents and any previously demonstrated efficacy.
The committee discussed whether separate recommendations on dornase alfa and hypertonic sodium chloride were needed for different age groups. However, they concluded that the choice of mucoactive agent would not differ based on age group in current practice and noted that some studies did not present data disaggregated by age subgroups.
No evidence was found for children under 5 years in the evidence review. The committee noted that dornase alfa is not licensed for this age group, however, it is current practice to prescribe dornase alfa to children under 5.

Recommendations:

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

- who cannot use rhDNase because of ineligibility, intolerance or inadequate response to rhDNase and
- whose lung function is rapidly declining (forced expiratory volume in 1 second [FEV1] decline greater than 2% annually) and
- for whom other osmotic agents are not considered appropriate.

Immunomodulatory agents

Consideration of clinical benefits and harms

The committee discussed the results of the evidence and their experience in clinical practice.
The committee discussed the NMA results that found azithromycin had the best probability of reducing exacerbations and one of the worst for improving lung function. Based on their clinical experience, the committee agreed azithromycin can reduce exacerbations, but may not necessarily improve lung function. They highlighted, however, that there is no evidence that supports a direct link between lung function and clinical exacerbations and the critical outcome is to reduce the number of pulmonary exacerbations. They noted azithromycin does not have such a problematic interaction profile compared to other alternative immunomodulatory agents. They also noted azithromycin is usually offered as first-line in current practice and they agreed to recommend it to people who are suffering a clinical deterioration (as assessed by lung function) and to those who present recurrent pulmonary exacerbations. They suggested that due to its pharmacokinetic profile, it can be administered 3 times per week, rather than daily. The committee discussed the duration of treatment as, in practice, it tends to be used for longer than the duration in studies. It was agreed that treatment should be reviewed periodically to assess response.
The committee agreed that oral corticosteroids can be considered if clinical deterioration continues despite treatment with azithromycin, where all other treatments have been maximised.
The committee noted there was less evidence on fluticasone than the other treatments in the NMA. It was tested in only 12 patients suggesting that more research on fluticasone is needed to increase the confidence in the results. They noted that in practice, fluticasone does not improve lung function to the extent the NMA inferred. In the absence of evidence-base and empirical evidence to support its use, they agreed to not recommend the use of inhaled corticosteroids.
The committee also noted the lack of evidence for omalizumab and that this is limited to case reports.
The committee acknowledged ibuprofen showed a beneficial effect in terms of lung function and nutritional status. However, they were reluctant to recommend it widely due to the high dose and therapeutic drug monitoring required (which is not universally available), its adverse effects profile and potential interaction with other drugs. Although the studies did not show significant adverse events for ibuprofen, they emphasised longer follow-up trials are needed to assess this. Moreover, none of the studies reported on renal function, which is known to be negatively affected by long-term ibuprofen use.
The committee noted ibuprofen is not currently routinely used in clinical practice for the management of cystic fibrosis in the UK. Nevertheless, they agreed not to write a “do not do” recommendation, as they acknowledged ibuprofen may be suitable for some people (for example when azithromycin is not deemed appropriate).
The committee agreed it is important to assess tolerability and adverse effects in addition to efficacy when making decisions about treatment.

Recommendations

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

Nutritional Interventions

Consideration of clinical benefits and harms

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

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

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

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

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

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

Recommendations

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

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

Referenzen aus Leitlinien

Hanning, R. M., Blimkie, C. J., Bar-Or, O., Lands, L. C., Moss, L. A., Wilson, W. M., Relationships among nutritional status and skeletal and respiratory muscle function in cystic fibrosis: does early dietary supplementation make a difference?, American Journal of Clinical Nutrition, 57, 580-7, 1993
Kalnins, D., Corey, M., Ellis, L., Pencharz, P. B., Tullis, E., Durie, P. R., Failure of conventional strategies to improve nutritional status in malnourished adolescents and adults with cystic fibrosis, Journal of Pediatrics, 147, 399-401, 2005

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

Lahiri T et al., 2016 [6].

Cystic Fibrosis Foundation

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

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche in Medline in 2014 (keine exakte Angabe)

LoE

- nicht bewertet

GoR

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

Sonstige methodische Hinweise

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

Empfehlungen

Topic	Recommendation Statement	Grade or Consensus	Previous Guideline(s)
Therapeutics: Exacerbations	16. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundation recommends the use of oral, inhaled, and/or intravenous antibiotics to treat pulmonary exacerbations.	Consensus Recommendation	
Therapeutics: Airway Clearance	17. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundation recommends the use of daily airway clearance to improve lung function and reduce exacerbations.	Consensus Recommendation	Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis (2009) Consensus Recommendation Certainty: Low Benefit: Moderate Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Airway Clearance Therapies (2009) Grade B, Certainty Fair, Benefit: Moderate
Therapeutics: Airway Clearance	18. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundation recommends increasing frequency and/or duration of airway clearance treatments for children diagnosed with pulmonary exacerbations.	Consensus Recommendation	Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Airway Clearance Therapies (2009) Grade B
Therapeutics: Bronchodilators	19. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundation concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against the chronic use of inhaled bronchodilators to improve lung function and quality of life or reduce exacerbations.	Grade: I; Certainty: Low	Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health (2013), Grade: I, Certainty: Low
Therapeutics: Hypertonic saline	20. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundations recommends that hypertonic saline be selectively offered to patients based on individual circumstances.	Grade C; Certainty: Moderate; Benefit: Low	Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health (2013) Grade: B, Certainty: Moderate, Benefit: Moderate
Therapeutics: Dornase alfa	21. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundation recommends that dornase alfa be selectively offered to patients based on individual circumstances.	Grade C; Certainty: Moderate; Benefit: Low	Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health (2013) Moderate to severe disease: Grade: A, Certainty: High, Benefit: Substantial. Mild disease: Grade: B. Certainty: High, Benefit: Moderate Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis (2009) In symptomatic infants: Consensus Recommendation, Certainty: Low, Benefit: Moderate

Therapeutics: Inhaled Corticosteroids	22. For children with CF, ages 2 through 5 y, and without asthma or recurrent wheezing, the CF Foundation recommends against the routine use of inhaled corticosteroids to reduce exacerbations, airway inflammation, or improve lung function or quality of life.	Grade: D; Certainty: High; Benefit: Low	Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health (2013) Grade: D, Certainty: High, Benefit: Zero. Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis (2009) Consensus Recommendation, Certainty: Low, Benefit: Zero/Negative
Therapeutics: Corticosteroids	23. For children with CF, ages 2 through 5 y, and without allergic bronchopulmonary aspergillosis, the CF Foundation recommends against the chronic use of systemic corticosteroids to reduce exacerbations, or improve lung function, or quality of life.	Grade: D; Certainty: High; Benefit: Low	Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health (2013) Grade: D, Certainty: High, Benefit: Negative
Therapeutics: Ibuprofen	24. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundation concludes that there is insufficient evidence to recommend for or against chronic high-dose ibuprofen use to slow rate of decline of FEV_1, reduce exacerbations and hospitalizations, or improve quality of life.	Grade: I; Certainty: Low	Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health (2013), Grade B, Certainty: Moderate, Benefit: Moderate
Therapeutics: Leukotriene Modifiers	25. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundation concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against the routine chronic use of leukotriene modifiers to improve lung function or quality of life or reduce exacerbations	Grade: I; Certainty: Low	Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health (2013), Grade: I, Certainty: Low
Therapeutics: Azithromycin	26. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundation concludes that there is insufficient evidence to recommend for or against the chronic use of azithromycin.	Grade: I; Certainty: Low	Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health (2013), Grade: C, Certainty: Moderate, Benefit: Small
Therapeutics: Ivacaftor	31. For children with CF, ages 2 through 5 y, the Preschool Guidelines Committee recommends the routine use of ivacaftor in those with specific gating mutations* and a consideration for those with a confirmed diagnosis of CF and a R117H mutation. *The mutations are G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, and S549R.	Consensus Recommendation	Chronic Medications (2013) Grade: A, Certainty: Substantial, Benefit: High
Nutrition, Behavior, and Gastrointestinal: Nutritional Risk	38. For children with CF, ages 2 through 5 y, and at nutritional risk, the CF Foundation recommends the use of oral nutrition supplements, in addition to usual dietary intake, to improve rate of weight gain.	Grade: B; Certainty: Moderate; Benefit: Moderate	Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review (2008) Grade: B
Nutrition, Behavior, and Gastrointestinal: Nutritional Risk	40. For children with CF, ages 2 through 5 y, at nutritional risk who do not respond to standard nutritional intervention and who have not responded to the evaluation and management plan of the multidisciplinary team, the CF Foundation recommends the use of enteral nutritional supplements via a feeding tube to improve the rate of weight gain. The concept of enteral feedings should be introduced early as a component of CF care.	Grade: B; Certainty: Moderate; Benefit: Moderate	
Nutrition, Behavior, and Gastrointestinal: Vitamins	41. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundation recommends standard, age-appropriate non–fat-soluble vitamins and the recommended levels of vitamins A, D, E, and K by using a fat-soluble vitamin supplement formulated for children with CF and if indicated based on levels, additional supplementation of vitamins A, D, E, and K.	Consensus Recommendation	Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis (2009) Consensus Recommendation Certainty: Low Benefit: Moderate
Nutrition, Behavior, and Gastrointestinal: PERT	45. For children with CF and PI, ages 2 through 5 y, the CF Foundation recommends that PERT be adjusted up to a dose of no greater than 2500 lipase units per kg per meal with a maximum daily dose of 10 000 lipase units/kg.	Consensus Recommendation	Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review (2008) Consensus Recommendation

<u>Bronchodilators</u>

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. Effi cacy of human recombinant DNase in pediatric patients with cystic fi brosis. Arch Med Res. 2001;32(1):30–34
79. Shah PL, Conway S, Scott SF, et al A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4-year period. Respiration. 2001;68(2):160–164 80. Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, et al; Investigators of the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2003;36(5):427–432
81. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, et al; Scientifi c Advisory Group and Investigators and Coordinators of Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Clinical use of dornase alpha is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fi brosis. Pediatr Pulmonol. 2011;46(6):545–553
82. Amin R, Subbarao P, Lou W, et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fi brosis. Eur Respir J.2011;37(4):806–812
83. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. Chest. 2005;128(4):2327–2335
84. Nasr SZ, Kuhns LR, Brown RW, Hurwitz ME, Sanders GM, Strouse PJ. Use of computerized tomography and chest x-rays in evaluating efficacy of aerosolized recombinant human DNase in cystic fi brosis patients younger than age 5 years: a preliminary study. Pediatr Pulmonol. 2001;31(5):377–382
85. Rozov T, de Oliveira VZ, Santana MA, et al; Pulmozyme Study Group. Dornase alfa improves the health-related quality of life among Brazilian patients with cystic fi brosis—a one-year prospective study. Pediatr Pulmonol. 2010;45(9):874–882
86. Wagener JS, Rock MJ, McCubbin MM, Hamilton SD, Johnson CA, Ahrens RC; Pulmozyme Pediatric Bronchoscopy Study Group. Aerosol delivery and safety of recombinant human deoxyribonuclease in young children with cystic fibrosis: a bronchoscopic study. J Pediatr. 1998;133(4):486–491
87. McKenzie SG, Chowdhury S, Strandvik B, Hodson ME; Investigators of the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fi brosis. Pediatr Pulmonol. 2007;42(10):928–937
88. Ratjen F, Saiman L, Mayer-Hamblett N, et al. Effect of azithromycin on systemic markers of infl ammation in patients with cystic fibrosis uninfected with Pseudomonas aeruginosa. Chest. 2012;142(5):1259–1266
89. Saiman L, Mayer-Hamblett N, Anstead M, et al; AZ0004 Macrolide Study Team. Open-label, follow-on study of azithromycin in pediatric patients with CF uninfected with Pseudomonas aeruginosa. Pediatr Pulmonol. 2012;47(7):641–648
90. Renna M, Schaffner C, Brown K, et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fi brosis patients to mycobacterial infection. J Clin Invest. 2011;121(9):3554–3563
91. Levy I, Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, et al. Multicenter cross-sectional study of nontuberculous mycobacterial infections among cystic fibrosis patients, Israel. Emerg Infect Dis. 2008;14(3):378–384
92. Binder AM, Adjemian J, Olivier KN, Prevots DR. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections and associated chronic macrolide use among persons with cystic fi brosis. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188(7):807–812

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2021) am 26.11.2021

#	Suchfrage
1	[mh "cystic fibrosis"]
2	("cystic fibrosis" OR mucoviscidosis):ti
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Nov 2016 to Nov 2021

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 26.12.2021

verwendete Suchfilter:
Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

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

#	Suchfrage
	(letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))
6	(#5) AND ("2016/11/01"[CDAT] : "3000"[CDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 26.11.2021

verwendete Suchfilter:
Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	cystic fibrosis[mh]
2	cystic fibrosis[tiab]
3	mucoviscidosis[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2016/11/01"[CDAT] : "3000"[CDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 26.11.2021

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Habib AR, Kajbafzadeh M, Desai S, Yang CL, Skolnik K, Quon BS.** A systematic review of the clinical efficacy and safety of cftr modulators in cystic fibrosis. Sci Rep 2019;9(1):7234.
2. **Hammermann J, Classen J, Schmidt S, Bend J, Ballmann M, Baumann I, et al.** Diagnostik und Therapie der Mukovizidose bei Kindern in den ersten Lebensjahren; Evidenztabellen zur S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 026-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2020. [Zugriff: 26.11.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-024e_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03.pdf.
3. **Hammermann J, Classen J, Schmidt S, Bend J, Ballmann M, Baumann I, et al.** Diagnostik und Therapie der Mukovizidose bei Kindern in den ersten Lebensjahren; Leitlinienreport zur S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 026-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2020. [Zugriff: 26.11.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-024m_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03.pdf.
4. **Hammermann J, Classen J, Schmidt S, Bend J, Ballmann M, Baumann I, et al.** Diagnostik und Therapie der Mukovizidose bei Kindern in den ersten Lebensjahren; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 026-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2020. [Zugriff: 26.11.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-024l_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03_1_01.pdf.
5. **Holland P, Jahnke N.** Single versus combination intravenous anti-pseudomonal antibiotic therapy for people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(6). URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002007.pub5.
6. **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).
7. **National Institute for Health Care E.** Cystic fibrosis: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 26.11.2021]. (NICE Guideline; Band 78). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/evidence/full-guideline-pdf-4610685853.
8. **Nevitt SJ, Thornton J, Murray CS, Dwyer T.** Inhaled mannitol for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(5):Cd008649. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008649.pub4.
9. **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.
10. **Skilton M, Krishan A, Patel S, Sinha IP, Southern KW.** Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2019(1):Cd009841. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009841.pub3.

11. **Smith S, Rowbotham N, Charbek E.** Inhaled antibiotics for pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(10). URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008319.pub3.

12. **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). URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001021.pub3.

13. **Southern K, Murphy J, Sinha I, Nevitt S.** Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(12). URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub3.

14. **Wu HX, Zhu M, Xiong XF, Wei J, Zhuo KQ, Cheng DY.** Efficacy and safety of CFTR corrector and potentiator combination therapy in patients with cystic fibrosis for the F508del-CFTR homozygous mutation: a systematic review and meta-analysis. Adv Ther 2019;36(2):451-461.

15. **Yang C, Montgomery M.** Dornase alfa for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2021(3). URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub5.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2021-B-399-z + 2021-B-400-z

Kontaktdaten

Dr. med. Jutta Hammermann für GPP

Indikation gemäß Beratungsantrag

„zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Personen ≥ 6 bis < 12 Jahre, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen."

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Der Behandlungsstandard bei Kindern mit Mukoviszidose und mindestens einer F508del-Mutation besteht aus allgemeinen präventiven und therapeutischen Maßnahmen, organspezifischen symptomorientierten Therapien und CFTR-Modulator-Therapien, entsprechend der Zulassung für die individuelle Mutationskombination. Zu den allgemeinen präventiven und therapeutischen Maßnahmen gehört die Empfehlung für besondere Hygienestandards bei Mukovsizidose zur Vermeidung chronischer Lungeninfektionen, die Ernährungstherapie mit Empfehlung zur hochkalorischen fett- und eiweißreichen, eher kohlenhydratarmen Ernährung gesteuert nach Wachstum und Gewichtszunahme, Salzzufuhr nach Bedarf, körperlicher Aktivität und Sport.

Organspezifisch gehören zur Basistherapie der Lungenerkrankung neben spezieller Physioatemtherapie, sekretolytische Inhalationen mit hypertoner Kochsalzlösung und nach Bedarf DNase, sowie bedarfsorientiert Inhalationen mit Bronchospasmolytika und je nach Keimstatus Therapie mit oralen und/oder inhalativen Antibiotika akut oder dauerhaft.

Besteht eine exokrine Pankreasinsuffizienz (80% der Patienten mit Mukoviszidose) muss eine fettadaptierte Lipase-Substitution erfolgen, sowie Substitution fettlöslicher Vitamine und Spurenelemente nach Bedarf.

Die Therapie der Lebererkrankung bei Mukoviszidose richtet sich ebenfalls nach der klinischen Manifestation und erfolgt mit Deoxyursocholsäure. Es muss auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden, symptomorientierte Therapie von Darmmotilitätsstörungen und gastroösophagealem Reflux.

Die symptomatische Therapie sollte immer individuell angepasst je nach Symptomlast, körperlicher Entwicklung und Nachweis bakterieller Erreger erfolgen.

Neben der symptomatischen Therapie steht mit den CFTR-Modulatoren eine Therapie des Basisdefektes bei Mukoviszidose zur Verfügung. In der Altersklasse von 6 – 12 Jahren sind derzeit die CFTR Modulatoren Ivacaftor, die Kombination Ivacaftor/Lumacaftor und Ivacaftor/Tezacaftor zugelassen. Die Wahl des CFTR-Modulators zur Therapie ist abhängig von der vorliegenden CFTR-Mutations-Kombination. Ivacaftor ist zugelassen für Patienten mit sogenannten Gating-Mutationen (G551D, G1244E, G1349D, G178R G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, R117H), auch in Kombination mit einer F508del-Mutation. Ivacaftor/Lumacaftor ist zugelassen für Patienten mit einer Homozygotie F508del. Ivacaftor/Tezacaftor ist zugelassen für Patienten mit einer Homozygotie F508del oder Compound-Heterozygotie F508del in Kombination mit folgenden Mutationen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G, 3849+10kbC→T. Durch den Einsatz von CFTR-Modulatoren wird je nach vorliegenden Mutationen in unterschiedlichem Ausmaß eine Verbesserung der CFTR-Funktion erreicht. Das führt ebenfalls in unterschiedlichem Ausmaß zu einer Verbesserung der Schweiß-Chloridwerte und der Lungenfunktions-Parameter, sowie zu einer Abnahme der pulmonalen Exazerbationsrate und Verbesserung der Gewichts- und Längenentwicklung. Durch den frühen Einsatz dieser Therapie-Optionen noch vor Vorliegen ausgeprägter klinischer Symptome kann der Krankheitsverlauf positiv beeinflusst werden. Welche

Modulator-Kombination bei Patienten mit einer Homozygotie F508del eingesetzt wird (Ivacaftor/Lumacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor), hängt von der individuellen Wirkung und den individuellen Nebenwirkungen ab. Ab 12 Jahren ist die Modulator-Triple-Kombination Ivacafor/Tezacaftor/Elexacaftor für Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation zugelassen. In der Altersgruppe ab 12 Jahren konnten in den Studien noch deutlich potentere Effekte auf die CFTR-Funktion nachgewiesen werden, so dass eine Absenkung der Altersgrenze bezüglich der Zulassung auch hier wünschenswert ist, um allen Mukoviszidose-Patienten mit entsprechenden Mutations-Kombinationen dieses Medikament schon früh verfügbar machen zu können und dadurch sowohl den Verlauf der Lungenerkrankung und chronischer Veränderungen am Lungengewebe positiv zu beeinflussen, als auch die exokrine Pankreasrestfunktion länger zu erhalten und weitere Organ-Manifestationen zu verzögern oder sogar zu vermeiden.

In Deutschland erfolgt die Versorgung der meisten Patienten mit Mukoviszidose in spezialisierten Ambulanzen und Zentren. Die Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP) und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP) hat gemeinsam mit dem Mukoviszidose-Institut unter dem Dach des Mukoviszidose e.V. ein Zertifizierungsverfahren für Mukoviszidose-Ambulanzen etabliert. Nach diesem Verfahren zertifizierte Ambulanzen zeichnen sich durch die Bereitstellung aller personellen Ressourcen, welche zu einem Behandler-Team für Mukoviszidose gehören (Ärzte, Physiotherapeuten, Ernährungsberater, psychosozialer Dienst, spezialisiertes Pflegepersonal), sowie notwendiger diagnostische Möglichkeiten, entsprechenden Hygienekonzepten, Therapie nach vorliegenden Empfehlungen, regelmäßiger Teilnahme an spezifischen Weiterbildungsmaßnahmen und Teilnahme am Deutschen Mukoviszidose-Register aus. Eine Karte aller zertifizierten (und auch nicht zertifizierten) CF-Ambulanzen ist im Internet über die Seite des Mukoviszidose e.V. (www.muko.info) abrufbar. Neben den internationalen Leitlinien wurden und werden deutschsprachige Leitlinien zur Diagnosestellung, Diagnostik und Therapie der Mukoviszidose erstellt, diese sind über die AWMF verfügbar. Neben der allgemeinen Auswertung von Registerdaten ist ein Benchmarking-Projekt über das Mukoviszidose-Institut etabliert um die Versorgungsqualität ständig zu vergleichen und zu optimieren.

Zu Therapiestandards speziell in der angefragten Altersklasse von 5-11 Jahren steht unter anderem folgende Literatur zur Verfügung (ohne Anspruch auf Vollständigkeit):

AWMF-Leitlinien (www.awmf.org):
S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie
AWMF-Registernummer 026 – 024
S2-Konsensus-Leitlinie: Diagnose der Mukoviszidose
AWMF-Registernummer 026-023
S3 – Leitlinie: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose, Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von Pseudomonas aeruginosa
AWMF-Registernummer 026 – 022
S3-Leitlinie: Lungenerkrankung bei Mukoviszidose, Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit Pseudomonas aeruginosa
AWMF-Registernummer 026 - 018

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines.
Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirskaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S; European Cystic Fibrosis Society.J Cyst Fibros. 2014 May;13 Suppl 1:S23-42. doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.PMID: 24856775

ECFS best practice guidelines: the 2018 revision.
Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P.J Cyst Fibros. 2018 Mar;17(2):153-178. doi: 10.1016/j.jcf.2018.02.006. Epub 2018 Mar 3.PMID: 29506920

Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, Mainz JG, Rodriguez S, Li H, Yen K, Ordonez CL, Ahrens R, VX08-770-103 (Envision) Study Group. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Jun 1,187(11):1219-25.doi: 10.1164/rccm.201301-0153=C. PMIF: 23590265; PMCID: PMC3734608

Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, Hiatt P, Gilmartin G, Higgins M. J Cyst Fibros. 2014 Dec;13(6):674-80. doi: 10.1016/j.jcf.2014.09.005. Epub 2014 Sep 26. PMID: 25266159.

Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR.
Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA, Konstan MW, McColley SA, McCoy K, McKone EF, Munck A, Ratjen F, Rowe SM, Waltz D, Boyle MP; TRAFFIC Study Group; TRANSPORT Study Group.N Engl J Med. 2015 Jul 16;373(3):220-31. doi: 10.1056/NEJMoa1409547. Epub 2015 May 17.PMID: 25981758

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.
Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, Huang X, Stanojevic S, Milla CE, Robinson PD, Waltz D, Davies JC; VX14-809-109 investigator group.Lancet Respir Med. 2017 Jul;5(7):557-567. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30215-1. Epub 2017 Jun 9.PMID: 28606620

Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis.
Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, Nair N, Simard C, Han L, Ingenito EP, McKee C, Lekstrom-Himes J, Davies JC.N Engl J Med. 2017 Nov 23;377(21):2024-2035. doi: 10.1056/NEJMoa1709847. Epub 2017 Nov 3.PMID: 29099333

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen sind zum einen der sehr variable klinische Verlauf der Mukoviszidose. Dieser ergibt sich zum einen durch die unterschiedlichen Mutations-Kombinationen zum Anderen auch durch weitere genetische und klinische, sowie soziale Kontext-Faktoren. Die Behandlung muss immer individuell mit den Mukoviszidose-Patienten und ihren Familien abgestimmt werden, sie richtet sich nach der Wirkung aber auch den Nebenwirkungen der durchgeführten Therapien und nach der Therapie-Adherence. Für Patienten mit Mukoviszidose ist eine regelmäßige, mindestens 4x jährliche Verlaufskontrolle in einer spezialisierten Mukoviszidose-Ambulanz empfohlen. Kontrolliert werden klinischer Verlauf, Lungenfunktion, anthropometrische Daten, Keimstatus, Laborparameter, Ernährungsstatus, Bildgebung der Lunge und des Abdomens, soziale und psychische Faktoren. Speziell zur Verlaufskontrolle unter Modulator-Therapie eignen sich zusätzliche Schweißtest-Verlaufskontrollen. Alle diese Faktoren fließen dann in eine individuelle Therapie-Anpassung ein.

Literatur (ohne Anspruch auf Vollständigkeit):

Quantification of Phenotypic Variability of Lung Disease in Children with **CysticFibrosis**.
Stahl M, Steinke E, Mall MA.Genes (Basel). 2021 May 25;12(6):803. doi: 10.3390/genes12060803.PMID: 34070354

Cystic fibrosis ans computed tomography of the lungs. A, Weinheimer O, Eichinger M, Stahl M, Sommerburg O, Kauczor HU, Mall MA, Wielpütz MO.Radiologe. 2020 Sep;60(9):791-801. doi: 10.1007/s00117-020-00713-2.PMID: 32621155

Elucidating progression of early cystic fibrosis lung disease.
Ramsey K, Ratjen F, Latzin P.Eur Respir J. 2017 Nov 9;50(5):1701916. doi: 10.1183/13993003.01916-2017. Print 2017 Nov.PMID: 29122922