



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V  
Ivacaftor

Vom 19. November 2021

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	12
4.	Verfahrensablauf.....	12
5.	Beschluss .....	14
6.	Anhang .....	19
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	19
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>22</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	22
2.	Bewertungsentscheidung.....	22
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
2.2	Nutzenbewertung .....	22
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>23</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	24
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	28
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	30
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	30
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	32
5.1	Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.....	32

5.2	Stellungnahme des Vorstandes der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM)	47
5.3	Stellungnahme von BIO Deutschland e. V. ....	59
5.4	Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	70
5.5	Stellungnahme der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, AG Cystische Fibrose.....	78
5.6	Stellungnahme der Prof. Dr. med. Marcus A. Mall, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin mit Mukoviszidose-Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin.....	90
5.7	Stellungnahme von vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	96
5.8	Stellungnahme der PD Dr. Carsten Schwarz für die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. (AGAM) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) .....	104
5.9	Stellungnahme von Universitätsmedizin Essen- Dr. S. Sutharsan .....	114
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>123</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	123
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	136

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

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

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

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

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

Am 26. April 2021 hat die Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH 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 20. Mai 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ivacaftor mit dem neuen Anwendungsgebiet („Behandlung der zystischen Fibrose bei Personen im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen)“) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

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

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

Kalydeco-Tabletten werden angewendet 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.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.11.2021):**

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Kalydeco-Tabletten werden angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen).

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen)

#### Best-Supportive-Care

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

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

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

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

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

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

- zu 1. Zur symptomatischen Therapie der CF sind folgende Arzneimittel zugelassen:  
Aztreonam, Carbocistein<sup>2</sup>, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa, Levofloxacin<sup>3</sup>, Meronem, Mannitol, Pankreatin, Tobramycin.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung der CF grundsätzlich ernährungsbezogene Maßnahmen, die Unterstützung der Atemfunktion und Physiotherapie (i.S. der Heilmittel-RL) in Frage.
- zu 3. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen)“ liegen keine Beschlüsse vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist („andere Mutationen“) gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur symptomatischen Therapie zur Verfügung. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Ceftazidim, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion und Physiotherapie. Bei CF erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC).

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

---

<sup>2</sup>derzeit außer Vertrieb

<sup>3</sup>Nur für erwachsene Patienten mit CF zugelassen

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX für die Behandlung von Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen), wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studiendaten vorgelegt.

Auch wenn die Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet von der EMA auf Basis der Berücksichtigung von Daten von Personen  $\geq 12$  Jahre mit heterozygoter F508del-Mutation und MF-Mutation (Studien 102 und 105) und Personen  $\geq 12$  Jahre mit heterozygoter F508del-Mutation und Residualfunktionsmutation/ Gating-Mutation (Studie 104) und Personen  $\geq 12$  Jahre mit homozygoter F508del-Mutation (Studie 103) sowie unter der Annahme, dass die Funktionalität der Chlorid-Kanäle hauptsächlich über den großen Effekt auf die F508del-Mutation im CFTR-Gen moduliert wird, erfolgt ist, kann im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren keine Übertragung eines Zusatznutzens von Personen  $\geq 12$  Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen auf Personen  $\geq 12$  Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine andere/unbekannte Mutation aufweisen erfolgen, da nicht alle Voraussetzungen erfüllt sind, die eine Anerkennung eines Zusatznutzens auf der Grundlage der Ergebnisse der Personen ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen, rechtfertigen würden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für das zu bewertende vorliegende Anwendungsgebiet keine Studien oder sonstige Informationen zum Verlauf der Erkrankung unter BSC vor. Zudem legt er nicht ausreichend dar, inwieweit Personen ab 12 Jahren mit heterozygoter F508del-Mutation, die unterschiedliche Mutationen auf dem zweiten Allel aufweisen, hinsichtlich ihres Krankheitsbildes miteinander vergleichbar sind.

Eine Übertragung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX von der Population  $\geq 12$  Jahre mit heterozygoter F508del-Mutation und MF-Mutation auf die Population  $\geq 12$  Jahre mit heterozygoter F508del-Mutation und einer anderen/unbekannten Mutation ist aufgrund der nicht ausreichend sicheren Vergleichbarkeit der Pathophysiologie sowie fehlender Daten für die zu bewertende Patientenpopulation nicht gerechtfertigt.

Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

Ein Zusatznutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX, des progredienten Verlaufs der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine unbekannte/andere Mutation aufweisen, eine relevante Therapieoption darstellen.

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

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

Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen)“.

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

Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

Ein Zusatznutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX, des progredienten Verlaufs der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine unbekannte/andere Mutation aufweisen, eine relevante Therapieoption darstellen.

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (20. Mai 2021) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

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

Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8.000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen<sup>4</sup>.

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer errechnete Anzahl von 310 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt insbesondere daher in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar.

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

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kalydeco (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Oktober 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor darf nur durch in der Therapie von Jugendlichen und Erwachsenen mit zystischer Fibrose erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

### **2.4 Therapiekosten**

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

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder

---

<sup>4</sup> [Mukoviszidose e.V. - Bundesverband Cystische Fibrose \(CF\)](#) Webseite Mukoviszidose e.V.

Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

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

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	150 mg/ 100 mg/ 200 mg	150 mg/ 100 mg/ 200 mg	2 x 75 mg/ 50 mg/ 100 mg	365	730 x 75mg/ 50 mg/ 100 mg
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

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

#### Kosten:

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

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor 150 mg	56 FTA	13492,59 €	1,77 €	769,98 €	12720,84 €
Elexacaftor/ Tezacaftor/ Ivacaftor 75 mg/ 50 mg/ 100 mg	56 FTA	12867,29 €	1,77 €	734,27 €	12131,25 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2021

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

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels 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 25. Februar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. April 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 20. Mai 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ivacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. Mai 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Ivacaftor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. August 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Oktober 2021 statt.

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

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

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. November 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Oktober 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Oktober 2021 2. November 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. November 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. November 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. November 2021

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



## **5. Beschluss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)::

Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und andere bzw. unbekannte Mutation))

Vom 19. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. Dezember 2021 (BAnz AT 22.12.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor gemäß dem Beschluss vom 19. November 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Ivacaftor**

Beschluss vom: 19. November 2021

In Kraft getreten am: 19. November 2021

BAnz AT 10.01.2022 B2

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. April 2021):**

Kalydeco-Tabletten werden angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor-Tabletten zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose (CF), die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen haben.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. November 2021):**

Kalydeco-Tabletten werden angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor-Tabletten zur Behandlung von Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen).

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

Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen)

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Best-Supportive-Care

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### **Studienergebnisse nach Endpunkten:**

Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die keine

Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
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		

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

Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen)

ca. 310 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 Kalydeco (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Oktober 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor darf nur durch in der Therapie von Jugendlichen und Erwachsenen mit zystischer Fibrose erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor	82912,62 €
+ Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	158139,51 €
Gesamt:	241052,13 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. November 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. November 2021 in Kraft.**

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

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung**  
**eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**  
**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen**  
**nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**  
**Ivacaftor**  
**(neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung**  
**mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Personen ab 12 Jahren**  
**(heterozygot bezüglich F508del- und andere bzw. unbekannte Mutation))**

Vom 19. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. Dezember 2021 (BANz AT 22.12.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor gemäß dem Beschluss vom 19. November 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

### **Ivacaftor**

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. April 2021):

Kalydeco-Tabletten werden angewendet 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. November 2021):

Kalydeco-Tabletten werden angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inklusive R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen).

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

Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inklusive R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inklusive R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen)

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.



### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor

#### 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

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

Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inklusive R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen)

ca. 310 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 Kalydeco (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Oktober 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor darf nur durch in der Therapie von Jugendlichen und Erwachsenen mit zystischer Fibrose erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inklusive R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor	82 912,62 €
+ Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor	158 139,51 €
Gesamt:	241 052,13 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. November 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. November 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 20. Mai 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Ivacaftor eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

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

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

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

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

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

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

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

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

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

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

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandl



### Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

**Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor bei Personen ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und andere bzw. unbekannter Mutation))**

#### Steckbrief

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

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte November 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

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

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

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

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

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

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

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-06-01-D-690)

#### Modul 1

(pdf 541,60 kB)

#### Modul 2

(pdf 393,39 kB)

#### Modul 3

(pdf 1,09 MB)

#### Modul 4

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/699/>

01.09.2021 - Seite 1 von 4

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 8,39 MB)

#### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ivacaftor (Kalydeco®)

Kalydeco-Tabletten werden angewendet: (...)

- 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 Abschnitt 5.1)

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist („andere Mutationen“)

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

- Best Supportive Care

Stand der Information: April 2021

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

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2021 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 762,14 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2021
  - Mündliche Anhörung: 11.10.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.10.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(doc 57,50 kB)

### Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.09.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ivacaftor - 2021-06-01-D-690*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 11.10.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.10.2021 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

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

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.08.2012 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.09.2014 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

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

[Verfahren vom 01.12.2018 \(Verfahren eingestellt\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.12.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.07.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.12.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.06.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 01.06.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. Oktober 2021 um 14:35 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

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

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

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.	21.09.2021
Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V (Stahl, Fr. PD Dr.)	21.09.2021
BIO Deutschland e. V.	09.09.2021
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	06.09.2021
Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, AG Cystische Fibrose (Hammermann, Fr. Dr.)	22.09.2021
Prof. Dr. med. Marcus A. Mall, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin mit Mukoviszidose-Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin	22.09.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.09.2021
Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. (AGAM) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) (Schwarz, Hr. PD Dr.)	22.09.2021
Universitätsmedizin Essen- Dr. S. Sutharsan	22.09.2021

### 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.						
Frau Schmeding	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Bönisch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Dr. Banik	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
Herr Petry	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
BIO Deutschland e. V.						
Herr Kahnert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Kräss	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)						
Herr Dr. Wilken	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Wöhling	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, AG Cystische Fibrose, repräsentiert durch: Dr. Jutta Hammermann						
Frau Dr. Hammermann	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Klinik für Immunologie und Intensivmedizin mit Mukoviszidose-Zentrum, Charité Berlin						

Frau PD Dr. Stahl	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Marcus A. Mall, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin mit Mukoviszidose-Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin						
Herr Prof. Dr. Mall	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
PD Dr. Carsten Schwarz für die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. (AGAM) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungs-medicin (DGP)						
Herr PD Dr. Schwarz	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Universitätsmedizin Essen- Dr. S. Sutharsan						
Herr Dr. Sutharsan	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Datum	21. September 2021
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) in Kombination mit Ivacaftor (Kalydeco®) - Vorgangsnummer 2021-06-01-D-689 und Ivacaftor (Kalydeco®) in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) - Vorgangsnummer 2021-06-01-D-690  Anwendungsgebiet E - heterozygot bzgl. F508del und andere/unbekannte Mutation auf dem 2. Allel
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)
<p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf die beiden zusammengehörigen Verfahren 2021-06-01-D-689 und -D-690 des Arzneimittelregimes Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) zuzüglich Ivacaftor (Kalydeco®), für das das IQWiG inhaltlich identische Nutzenbewertungen vorgelegt hat. Separate Aspekte für eine Stellungnahme ergeben sich somit nicht, weshalb diese zusammengefasste Form gewählt wurde.</p> <p>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, also auch für Ivacaftor (zuzüglich Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor).</p> <p>Es geht bei den Vorgangsnummern D-689 und D-690 um das Anwendungsgebiet (AWG) E „Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die nicht den RF-, MF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere/unbekannte Mutation)“.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Würdigung von Evidenz aus dem Versorgungsalltag zur Unterstützung der Validität des Übertragbarkeits-Arguments:</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass der Evidenztransfer von AWG A (Patienten, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX für die Behandlung von Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Minimalfunktions-Mutation tragen) auf das hier zu bewertende AWG E trotz gleicher zVT nicht möglich sei, weil keine Daten zu AWG E vorgelegt worden sind.</p> <p>Nach Auffassung von Vertex ist es im Rahmen des Evidenztransfers möglich trotz des Nicht-Vorliegens von bewertungsrelevanten Daten, aufgrund stringenter Argumente zum Wirkprinzip des Arzneimittels und zum natürlichen Verlauf der Erkrankung in beiden Anwendungsgebieten (dem, auf das die Evidenz übertragen werden soll (AWG E) und dem, von dem aus die Übertragbarkeit als plausibel angesehen wird (AWG A)), eine Übertragbarkeit zu begründen.</p> <p>Diese Voraussetzungen sind dahingehend gegeben, dass aufgrund des Wirkprinzips – und in Übereinstimmung mit der von der EMA durch die Zulassungserweiterung ausgesprochenen Indikation – das Vorhandensein mindestens einer F508del-Mutation eine valide und hinreichende Basis für die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) ist. Patienten in beiden Anwendungsgebieten produzieren F508del-CFTR, dessen Menge durch die Kombination der beiden Korrektoren Elexacaftor und Tezacaftor erhöht und dessen Funktion durch den Potentiator Ivacaftor verbessert wird (1).</p> <p>AWG A umfasst Patienten, die neben der F508del-Mutation eine Minimalfunktions-Mutation auf dem zweiten Allel tragen. Die meisten Minimalfunktions-Mutationen gehören zur Klasse I und führen dazu, dass kein CFTR-Protein gebildet wird, was für die Wirksamkeit von CFTR-Modulatoren prinzipiell notwendig ist. 78 % der Patienten in der Studie VX17-445-102 trugen – neben F508del – solche Mutationen (2). Für ebendiese Patienten im AWG A wurde gezeigt, dass die Mutation auf dem zweiten Allel keinen Einfluss auf die Wirksamkeit hat (2, 3), die</p>	<p>bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen), wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studiendaten vorgelegt.</p> <p>Auch wenn die Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet von der EMA auf Basis der Berücksichtigung von Daten von Personen <math>\geq 12</math> Jahre mit heterozygoter F508del-Mutation und MF-Mutation (Studien 102 und 105) und Personen <math>\geq 12</math> Jahre mit heterozygoter F508del-Mutation und Residualfunktionsmutation/ Gating-Mutation (Studie 104) und Personen <math>\geq 12</math> Jahre mit homozygoter F508del-Mutation (Studie 103) sowie unter der Annahme, dass die Funktionalität der Chlorid-Kanäle hauptsächlich über den großen Effekt auf die F508del-Mutation im CFTR-Gen moduliert wird, erfolgt ist, kann im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren keine Übertragung eines Zusatznutzens von Personen <math>\geq 12</math> Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen auf Personen <math>\geq 12</math> Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine andere/unbekannte Mutation aufweisen erfolgen, da nicht alle Voraussetzungen erfüllt sind, die eine Anerkennung eines Zusatznutzens auf der Grundlage der Ergebnisse der Personen ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen, rechtfertigen würden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für das zu bewertende vorliegende Anwendungsgebiet keine Studien oder sonstige Informationen zum Verlauf der Erkrankung unter BSC vor. Zudem legt er nicht ausreichend dar, inwieweit Personen ab 12 Jahren mit heterozygoter F508del-Mutation, die unterschiedliche Mutationen auf</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>F508del-Mutation also – unabhängig von der zweiten Mutation – das entscheidende Kriterium für die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) darstellt. Somit ist die Übertragbarkeit der Wirksamkeit von AWG A auf AWG E aufgrund der jeweils vorliegenden F508del-Mutation gegeben. Zudem unterscheiden sich die Sicherheit/Verträglichkeit dieses Arzneimittelregimes hinsichtlich der konkreten Mutationsmuster nicht (4).</p> <p>Insofern ist der bereits vom G-BA bezüglich AWG A attestierte erhebliche Zusatznutzen für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) (5) ein als sehr gut abgesichert erscheinender Mindesteffekt bezüglich der zu erwartenden Wirksamkeit für AWG E einzustufen. Da die zVT – beste symptomatische Therapie (<i>best supportive care</i>, BSC) – in beiden AWG vom G-BA festgelegt wurde, kann der Vergleich bezüglich des patientenrelevanten Zusatznutzens von daher direkt getroffen werden.</p> <p>Alle Patienten im AWG E haben – ebenso wie die Patienten im AWG A – die klinische Diagnose „zystische Fibrose“. Patienten dieses AWG sind bisher nie in klinische Studien eingeschlossen worden, da die Anzahl der dafür in Frage kommenden Mutationen auf dem zweiten Allel sehr hoch ist, Patienten damit jedoch jeweils selten sind. Außerdem haben ca. die Hälfte der Patienten im AWG E auf dem zweiten Allel eine Mutation, die derzeit noch nicht identifiziert wurde. Es ist daher gegenwärtig nicht möglich, eine summarische Einschätzung für diese Patienten hinsichtlich Schweregrad und Verlauf der zystischen Fibrose zu treffen. Jedoch kann davon ausgegangen werden, dass allein durch das Vorliegen der F508del-Mutation auf einem Allel die Wahrscheinlichkeit zu „leichten Verläufen“ sehr gering ist. Da dazu aus den angesprochenen Gründen bisher keine separaten Auswertungen</p>	<p>dem zweiten Allel aufweisen, hinsichtlich ihres Krankheitsbildes miteinander vergleichbar sind.</p> <p>Eine Übertragung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX von der Population <math>\geq 12</math> Jahre mit heterozygoter F508del-Mutation und MF-Mutation auf die Population <math>\geq 12</math> Jahre mit heterozygoter F508del-Mutation und einer anderen/unbekannten Mutation ist aufgrund der nicht ausreichend sicheren Vergleichbarkeit der Pathophysiologie sowie fehlender Daten für die zu bewertende Patientenpopulation nicht gerechtfertigt.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Ein Zusatznutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX, des progredienten Verlaufs der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine unbekannte/andere Mutation aufweisen, eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

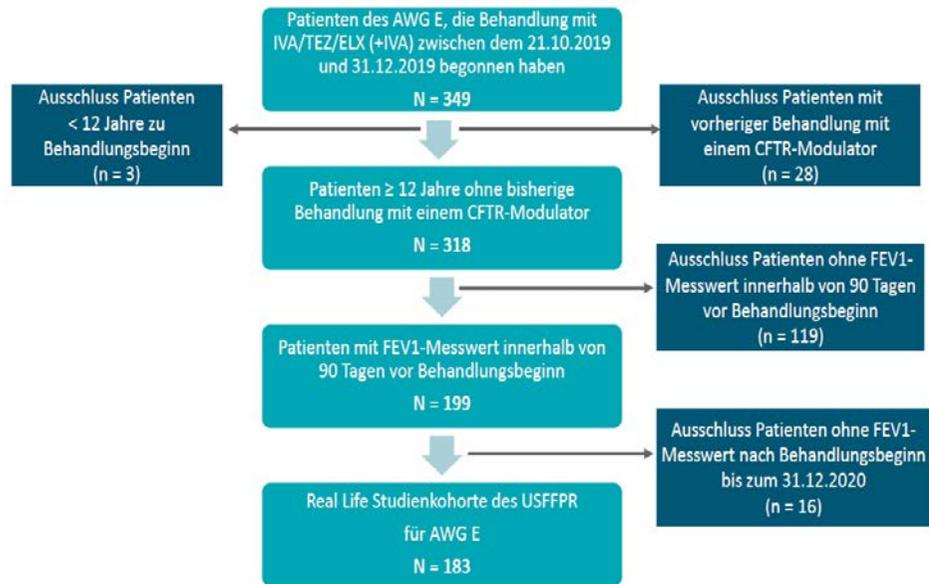
Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorliegen, konnten datengestützte Argumente zum natürlichen Verlauf der Patienten des AWG E im Dossier nicht vorgelegt werden.</p> <p>Um jedoch erste Daten zu Behandlungseffekten für dieses Patientenkollektiv einbringen zu können, hat Vertex beim <i>US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry</i> (US CFFPR) eine Auswertung im Versorgungsalltag erhobener Daten (<i>real world evidence</i>) für Patienten im AWG E, die neu mit einer Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) beginnen, beauftragt. Da diese Patienten so ausgewählt wurden, dass sie zuvor noch keine Therapie mit CFTR-Modulatoren erhalten haben durften und solche Patienten daher also bisher ausschließlich mit BSC behandelt waren, handelt es sich um die Ermittlung des Behandlungseffektes von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) unter Beibehaltung der zVT BSC als Basistherapie. Von daher sollten diese Daten aus Sicht von Vertex in die Nutzenbewertung einbezogen werden. Im Ergebnis sind sie geeignet, die bereits im Dossier ausgeführten Übertragbarkeitsargumente weiter zu untermauern. Dies wird im Folgenden genauer erläutert und die Ergebnisse werden vorgestellt und diskutiert.</p> <p>Das CHMP hatte bereits im Rahmen des Zulassungsverfahrens zu Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor), das 2020 zur Zulassung der beiden Anwendungsgebiete A (bezüglich der F508del-Mutation heterozygote Patienten, die eine Minimalfunktionsmutation auf dem zweiten Allel tragen) und AWG B (bezüglich F508del homozygote Patienten) führte, Daten unter Alltagsbedingungen aus der Versorgung dieser Patienten mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) angefordert (3). Solche Daten lagen nur in den USA vor, da die Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) durch die FDA bereits am 21.10.2019 erfolgte. Vertex ist dem</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nachgekommen. Die Methodik dieser Analyse von Daten aus dem <i>US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFFPR)</i> sowie die Ergebnisse für diese beiden Patientenkollektive bzw. Anwendungsgebiete sind im EPAR dargestellt (3).</p> <p>Im Rahmen dieser Stellungnahme zu Patienten im aktuell zu bewertenden AWG E wurde eine dazu weitgehend analoge Datenanalyse – jedoch mit einem deutlich längeren Behandlungszeitraum – aus dem Behandlungsalltag der entsprechenden Patienten durchgeführt und beruht daher auf Routinedaten desselben Registers im Versorgungsalltag dieser Patienten in den USA.</p> <p>Im Detail beruht diese Analyse auf den Daten aller Patienten im CFFPR, die zwischen dem 21.10.2019 und dem 31.12.2019 erstmalig mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) unter Routinebedingungen und lt. bestimmungsgemäßem Gebrauch behandelt wurden, zu diesem Zeitpunkt mindestens 12 Jahre alt waren und zuvor noch nicht mit einem CFTR-Modulator behandelt worden waren. In die Auswertung gingen die Patienten ein, die Messungen des FEV<sub>1</sub> sowohl im Intervall von 90 Tagen vor dem Therapiebeginn mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) dokumentiert hatten als auch im <i>follow up</i>-Zeitraum bis inklusive dem 31.12.2020.</p> <p>In nachfolgender <b>Abbildung 1</b> ist der Fluss der Patienten dieser Real-World-Analyse dargestellt. Im Ergebnis standen somit die Daten von 183 Patienten zur Auswertung zu Verfügung (6).</p>	

**Abbildung 1:** Patienten-Disposition der Real-World-Analyse des US CFFPR für AWG E



In nachfolgender **Tabelle 1** werden zunächst die demographischen Charakteristika der 183 für die Analyse identifizierten Patienten dargestellt (6). Diese werden der bereits erwähnten früheren analogen Analyse für Patienten, die bezüglich der F508del-Mutation heterozygot sind und eine Minimalfunktionsmutation auf dem zweiten Allel tragen, gegenübergestellt (3).

**Tabelle 1: Patientencharakteristika der Real-World-Analysen**

	<b>F508del heterozygote Patienten mit folgender Mutation auf dem 2. Allel:</b>	
<b>Merkmal</b>	<b>andere/unbekannte Mutation (AWG E (6))</b>	<b>Minimalfunktions-Mutation (AWG A (3))</b>
<b>Anzahl</b>	183	995
<b>Geschlecht</b>		
männlich n (%)	76 (41,5)	-
weiblich n (%)	107 (58,5)	-
<b>Alter</b>		
Mittelwert (s.d.)	33,2 (15,7)	26,3 (-)
<b>FEV<sub>1</sub>% - Baseline</b>		
Mittelwert (s.d.)	61,1 (23,9)	65,7 (-)
< 40 % n (%)	47 (25,7)	-
40 % - ≤ 70 % n (%)	69 (37,7)	-
70 % - ≤ 90 % n (%)	40 (21,9)	-
< 90 % n (%)	27 (14,7)	-
<b>Behandlungsdauer mit IVA/TEZ/ELX (+IVA)</b>		
[Tage] - Mittelwert (s.d.)	370,8 (95,5)	65,6 (-)

“-“ keine Angabe vorhanden

(s.d.) = Standardabweichung

Die Patientencharakteristika zeigen eine weitgehende Vergleichbarkeit der beiden Patientenkollektive. Die Patienten im hier relevanten AWG E sind im Mittel etwas älter als die Patienten des AWG A und weisen etwas niedrigere mittlere Werte für den Lungenfunktionsparameter FEV<sub>1</sub>% auf. Dies ist wegen des höheren Alters plausibel und zeigt eine in dieser Auswertungskohorte leicht fortgeschrittenere Lungenfunktionseinschränkung für die Patienten im AWG E im Vergleich zu AWG A an.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>In <b>Tabelle 2</b> sind für das hier zu bewertende AWG E (in Gegenüberstellung zu AWG A) die mittleren Veränderungen des FEV<sub>1</sub>% über die jeweilige Follow Up-Perioden im Vergleich zu Baseline auf Basis der CFFPR-Daten dargestellt.</p> <p><b>Tabelle 2:</b> Mittlere Änderungen im FEV<sub>1</sub>% über die Behandlungsperiode im Vergleich zu Baseline</p> <table border="1" data-bbox="165 676 1097 1171"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">F508del heterozygote Patienten mit folgender Mutation auf dem 2. Allel:</th> </tr> <tr> <th>Merkmal</th> <th>andere/unbekannte Mutation (AWG E (6))</th> <th>Minimalfunktions-Mutation (AWG A (3))</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Anzahl</b></td> <td>183</td> <td>995</td> </tr> <tr> <td><b>FEV<sub>1</sub>% - Baseline</b> Mittelwert (s.d.)</td> <td>61,1 (23,9)</td> <td>65,7 (-)</td> </tr> <tr> <td><b>FEV<sub>1</sub>% - Behandlungsperiode</b> Mittelwert (s.d.)</td> <td>69,1 (24,1)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td><b>FEV<sub>1</sub>% - Änderung</b> Mittelwert (s.d.) (95 % Konfidenzintervall)</td> <td><b>7,9</b> (9,2) (6,6; 9,3)</td> <td><b>10,9</b> (15,1) (10,0; 11,8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>“-“ keine Angabe vorhanden; (s.d.) = Standardabweichung</p> <p>Es zeigt sich eine ausgeprägte, statistisch signifikante Verbesserung im FEV<sub>1</sub>% von ca. 8 Prozentpunkten über eine mittlere Behandlungsdauer von ca. einem Jahr. Diese Verbesserung bei nicht mit CFTR-Modulatoren vorbehandelten Patienten kann unter den Bedingungen</p>		F508del heterozygote Patienten mit folgender Mutation auf dem 2. Allel:		Merkmal	andere/unbekannte Mutation (AWG E (6))	Minimalfunktions-Mutation (AWG A (3))	<b>Anzahl</b>	183	995	<b>FEV<sub>1</sub>% - Baseline</b> Mittelwert (s.d.)	61,1 (23,9)	65,7 (-)	<b>FEV<sub>1</sub>% - Behandlungsperiode</b> Mittelwert (s.d.)	69,1 (24,1)	-	<b>FEV<sub>1</sub>% - Änderung</b> Mittelwert (s.d.) (95 % Konfidenzintervall)	<b>7,9</b> (9,2) (6,6; 9,3)	<b>10,9</b> (15,1) (10,0; 11,8)		
	F508del heterozygote Patienten mit folgender Mutation auf dem 2. Allel:																			
Merkmal	andere/unbekannte Mutation (AWG E (6))	Minimalfunktions-Mutation (AWG A (3))																		
<b>Anzahl</b>	183	995																		
<b>FEV<sub>1</sub>% - Baseline</b> Mittelwert (s.d.)	61,1 (23,9)	65,7 (-)																		
<b>FEV<sub>1</sub>% - Behandlungsperiode</b> Mittelwert (s.d.)	69,1 (24,1)	-																		
<b>FEV<sub>1</sub>% - Änderung</b> Mittelwert (s.d.) (95 % Konfidenzintervall)	<b>7,9</b> (9,2) (6,6; 9,3)	<b>10,9</b> (15,1) (10,0; 11,8)																		

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Versorgungsrealität im Sinne eines Vorher-Nachher-Vergleichs als Behandlungseffekt interpretiert werden, da die Patienten die Vortherapie (BSC) auch im Verlauf des Jahres der initialen Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) weiterhin erhielten.</p> <p>Diese Daten zeigen somit erstmalig für die Patienten des AWG E, dass die vorausgesetzte Wirksamkeit aufgrund des Wirkprinzips von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und dem Ansprechen der CFTR-Mutationen darauf zutreffend ist. Dies wird hier anhand des Lungenfunktionsparameters FEV<sub>1</sub>% gezeigt, da andere Parameter (bspw. Schweißchlorid, Lebensqualitätsfragebögen) im Behandlungsalltag nicht häufig oder gar nicht erhoben werden und auch bspw. der BMI in diesem Setting nicht ausreichend verlässlich herangezogen werden kann.</p> <p>Im Vergleich mit analogen Real-World-Daten für die Patienten des AWG A, das als Basis für das in der Nutzenbewertung herangezogenen Übertragbarkeitsargument dient, zeigt sich für die Patienten im hier zu bewertenden AWG E ein Effekt in einer ähnlichen Größenordnung. Dass dieser etwas geringer ausfällt, kann einerseits durch die unterschiedlichen Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten bedingt sein. Andererseits auch dadurch, dass für die Patienten im AWG E eine ca. sechsfach längere mittlere Behandlungsdauer von einem Jahr unter Alltagsbedingungen vorlag. Hinsichtlich des Behandlungseffekts, für dessen Berechnung alle vorhandenen FEV<sub>1</sub>%-Werte nach Behandlungsbeginn gemittelt wurden, besteht so eine größere Wahrscheinlichkeit, dass darin enthaltenen Messwerte auch in Phasen von Infektionen oder gar pulmonalen Exazerbationen mit eingehen und von daher einen mittleren Effekt potentiell reduzieren. Dies ist insbesondere hier beim direkten</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleich zu Ergebnissen über eine Behandlungsdauer von ca. zwei Monaten bei den Patienten im AWG A relevant, bei denen höchstwahrscheinlich nur ein oder maximal zwei Lungenfunktionsmessungen innerhalb der Behandlungsperiode erhoben wurden.</p> <p>Diese Argumente zusammengenommen, besitzt die aus der Analyse der Versorgungsdaten ersichtliche Verbesserung der Lungenfunktion für die Patienten im AWG E eine das Übertragbarkeitsargument deutlich stützende Wertigkeit. Vertex legt somit zusätzliche Evidenz vor, die in die Bewertung des Zusatznutzens und die Würdigung des Übertragbarkeitsarguments einfließen sollte.</p> <p><b>Auf der Basis der zusätzlich vorgelegten, erstmalig verfügbaren Evidenz zu Behandlungseffekten bezüglich der Lungenfunktionsverbesserung für die Patienten im zu bewertenden AWG E unter Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und in Zusammenschau mit den bereits im Dossier ausgeführten Übertragbarkeitsargumenten, ist Vertex weiterhin und sogar verstärkt der Ansicht, dass die Übertragbarkeit des erheblichen Zusatznutzens, der vom G-BA für das dafür relevante AWG A attestiert wurde, valide ist.</b></p> <p><b>Die vorgelegten Daten aus dem Versorgungsalltag mit einer mittleren Behandlungsdauer mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) von einem Jahr sollten für die Bewertung des Zusatznutzens unterstützend bewertet werden. Aus Sicht von Vertex unterstreichen diese Daten den erheblichen Zusatznutzen im AWG E für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) im Vergleich zur zVT.</b></p>	

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  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 14	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG gibt zu dem Abschnitt „3.2.6 Versorgungsanteile“ die Ausführungen aus Modul 3 E des Dossiers inhaltlich inkorrekt wieder:</p> <p><i>„Außerdem werden Patientinnen und Patienten von Ivacaftor umgestellt werden, wobei stabil auf Ivacaftor eingestellte Patientinnen und Patienten nicht vorrangig umgestellt werden.“</i></p> <p>Für die Patienten im AWG E war bis zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) keine CFTR-Modulator-Therapie zugelassen. Die Patienten erhielten daher bisher eine individuelle symptomatischen Therapie (Best Supportive Care, BSC). BSC ist auch weiterhin die Basistherapie des zu bewertenden Arzneimittels Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) und gleichzeitig die zVT im AWG E. Umstellungen von BSC finden bei Neueinstellung auf Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) jedoch nicht statt; BSC bleibt als Basistherapie erhalten.</p> <p>Daher war in Modul 3 E wie folgt ausgeführt worden:</p> <p><i>„Derzeit stehen für Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine weitere Mutation aufweisen, die nicht den RF- oder MF- oder Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf</i></p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für das zu bewertende vorliegende Anwendungsgebiet keine Studien oder sonstige Informationen zum Verlauf der Erkrankung unter BSC vor. Zudem legt er nicht ausreichend dar, inwieweit Personen ab 12 Jahren mit heterozygoter F508del-Mutation, die unterschiedliche Mutationen auf dem zweiten Allel aufweisen, hinsichtlich ihres Krankheitsbildes miteinander vergleichbar sind.</p> <p>Eine Übertragung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX von der Population <math>\geq 12</math> Jahre mit heterozygoter F508del-Mutation und MF-Mutation auf die Population <math>\geq 12</math> Jahre mit heterozygoter F508del-Mutation und einer anderen/unbekannten Mutation ist aufgrund der nicht ausreichend sicheren Vergleichbarkeit der Pathophysiologie sowie fehlender Daten für die zu bewertende Patientenpopulation nicht gerechtfertigt.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>dem zweiten Allel unbekannt ist, kein mit Kaftrio® (plus Kalydeco®) vergleichbares Arzneimittel-Regime zur Verfügung.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p><b>Richtigstellung der Tatsache, dass im AWG E bei Initiierung des zu bewertenden Arzneimittels Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (zuzüglich Ivacaftor) keine Therapieumstellung stattfindet.</b></p>	<p>+ IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Ein Zusatznutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Keating, D, Marigowda, G, Burr, L, 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.
2. Middleton, PG, Mall, MA, Drevinek, P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. N Engl J Med. 2019;381(19):1809-19.
3. European Medicines Agency. CHMP assessment report Kaftrio (EPAR). 2020.
4. European Medicines Agency. EPAR Kaftrio Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2021.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation). 2021.
6. US Cystic Fibrosis Foundation Patient registry (US CFFPR). Analysis of Change in Lung Function in F/other Patients Initiating Treatment with IVA/TEZ/ELX (+IVA). 2021.

## 5.2 Stellungnahme des Vorstandes der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM)

Datum	20.09.2021
Stellungnahme zu	<p>Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI; Handelsname Kaftrio) in Kombination mit Ivacaftor (Iva; Handelsname Kalydeco) für folgende CF-Patientengruppen ab 12 Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- F508del/Gatingmutation (D-685, D-686)</li><li>- F508del/Restfunktionsmutation (D-687, D-688)</li><li>- F508del/andere oder unbekannte Mutation (D-689, D-690)</li></ul>
Stellungnahme von	<p><i>Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V., repräsentiert durch:</i></p> <p>PD Dr. Mirjam Stahl Oberärztin, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologin Leiterin der Sektion CF an der Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin Charité - Universitätsmedizin Berlin Augustenburger Platz 1 13353 Berlin <a href="mailto:mirjam.stahl@charite.de">mirjam.stahl@charite.de</a></p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Stahl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Voranstellen möchte die Stellungnehmende, dass diese Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG für die Dreifachkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI; Kaftrio) in Kombination mit Ivacaftor (Iva; Kalydeco) bei Patient*innen mit Mukoviszidose (Cystischer Fibrose, CF) ab 12 Jahren mit den cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-Genotypen F508del/Gatingmutation (Kürzel <b>D-685, D-686</b>), F508del/Restfunktionsmutation (Kürzel <b>D-687, D-688</b>) und F508del/andere oder unbekannte Mutation („andere“; Kürzel <b>D-689, D-690</b>) durch den Vorstand der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM) im Mukoviszidose e.V. gemeinschaftlich konsentiert wurde und daher von ihr stellvertretend für die FGM im Mukoviszidose e.V. eingereicht wird. Aus diesem Grund wird im weiteren Dokument von „wir“ gesprochen. Neben der Konsentierung innerhalb der FGM erfolgte zudem eine Abstimmung mit Frau Dr. Jutta Hammermann, die stellvertretend für die AG Cystische Fibrose in der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie eine vergleichbare Stellungnahme verfasst hat.</i></p> <p><i>Weiterhin möchten wir voranstellen, dass wir durchaus eine kritische Nutzenbewertung der oben genannten Medikamente fordern, welche Wirkung, Nutzen und Therapiekosten berücksichtigen sollte, inklusive der Durchführung doppelt-verblindeter, placebo-kontrollierter klinischer Studien mit einer geeigneten Studiendauer, dass aber die Erfahrungen aus dem klinischen Behandlungsalltag nicht außer Acht gelassen werden dürfen.</i></p> <p><i>Die in der klinischen Versorgung und klinischen Forschung mit der Mukoviszidose befassten Ärzte widersprechen daher dem Gutachten des</i></p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Stahl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>IQWiG, das der CFTR-Modulatorkombination ETI in Kombination mit Iva einen Zusatznutzen aufgrund von fehlender Evidenz abspricht.</i></p> <p><i>Aufgrund unserer klinischen und wissenschaftlichen Erfahrung mit CFTR-Modulatoren seit vielen Jahren möchten wir unseren Widerspruch zur Auffassung des IQWiG näher erläutern.</i></p> <p><i>Aufgrund von Sicherheitsbedenken wird Kalydeco in Europa separat zu Kaftrio verordnet, anstatt dass (wie in den USA) zwei unterschiedliche Tablettensorten in einer Packung enthalten sind. Daher ergeben sich für jede durch den Genotyp charakterisierte CF-Patientengruppe jeweils zwei Nutzenbewertungsverfahren, nämlich eines zu Kalydeco in Kombination mit Kaftrio und eines zu Kaftrio in Kombination mit Kalydeco. Um die folgenden sechs Verfahren geht es in dieser Stellungnahme:</i></p> <ol style="list-style-type: none"><li><i>1. Kaftrio in Kombination mit Kalydeco (ab 12 Jahren, für CF-Patient*innen F508del/Gatingmutation) - Nutzenbewertung durch IQWiG sieht keinen Zusatznutzen</i></li><li><i>2. Kalydeco in Kombination mit Kaftrio (ab 12 Jahren, für CF-Patient*innen F508del/Gatingmutation) - Nutzenbewertung durch IQWiG sieht keinen Zusatznutzen</i></li><li><i>3. Kaftrio in Kombination mit Kalydeco (ab 12 Jahren, für CF-Patient*innen F508del/Restfunktionsmutation) - Nutzenbewertung durch IQWiG sieht keinen Zusatznutzen</i></li><li><i>4. Kalydeco in Kombination mit Kaftrio (ab 12 Jahren, für CF-Patient*innen F508del/Restfunktionsmutation) - Nutzenbewertung durch IQWiG sieht keinen Zusatznutzen</i></li></ol>	

Stellungnehmer: Stahl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>5. <i>Kaftrio in Kombination mit Kalydeco (ab 12 Jahren, für CF-Patient*innen F508del/andere Mutation) - Nutzenbewertung durch IQWiG sieht keinen Zusatznutzen</i></p> <p>6. <i>Kalydeco in Kombination mit Kaftrio (ab 12 Jahren, für CF-Patient*innen F508del/andere Mutation) - Nutzenbewertung durch IQWiG sieht keinen Zusatznutzen</i></p> <p><i>Für die detaillierte Stellungnahme haben wir uns erlaubt, die Verfahren 1+2, 3+4 sowie 5+6 jeweils zusammen zu kommentieren, da die Therapie der Patient*innen nur in Kombination beider Präparate sinnvoll ist.</i></p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stahl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Ad 1+2: Therapie von Patient*innen mit F508del und einer Gatingmutation; Zusatznutzen ETI + Iva gegenüber der Vergleichstherapie Iva</b></p> <p>Einschätzung des IQWiG:</p> <p>„Die vom pU vorgelegte Studie VX18-445-104 ist aufgrund der nur 8-wöchigen Studiendauer nicht für eine Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zystische Fibrose geeignet. Die zystische Fibrose ist eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert. Auf Basis von Kurzzeitstudien können keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzzeiteffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. für pulmonale Exazerbationen und ihren Folgen oder für unerwünschte Ereignisse.“</p> <p><i>Kommentar:</i></p> <p><i>Wir unterstützen den Ansatz des IQWiG, gemäß den Vorgaben der EMA eine Studiendauer von mind. 24 Wochen einzuhalten. Daher empfehlen wir die Einbeziehung von Daten aus Studien mit längerer Laufzeit (u.a. der open-label extension-Studie), bevor eine abschließende Nutzenbewertung erfolgt. Zudem möchten wir darauf hinweisen, dass, obwohl die Studiendauer mit 8 Wochen</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Stahl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>formal zu kurz war, die hier erreichten Zusatzeffekte von ETI in Kombination mit Iva im Vergleich zur best supportive care (BSC)- und CFTR-modulierenden Vergleichstherapie mit Iva allein sehr deutlich sind (u.a. Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1) um 5.8% gegenüber der Vergleichstherapiegruppe). Zudem ist es sehr wahrscheinlich, dass diese Therapieeffekte bei den CF-Patient*innen mit F508del/Gatingmutationsstatus ebenso anhaltend sind wie bei den Patient*innen, die auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions (MF)-Mutation neben F508del haben, da die Wirkung der Kombinationstherapie ETI + Iva bei diesen Patient*innen neben der Therapie der Gatingmutation durch Iva, für die es Daten zur langanhaltenden Wirksamkeit gibt, auch auf das mutierte F508del-Allel abzielt. Dieses ist bei den CF-Patient*innen mit F508del/Gatingmutation gleichartig vorhanden.</i></p> <p><i>Die Klasse der CFTR-Modulatoren soll als direkten Wirkmechanismus die Funktion des CFTR-Kanals verbessern. Eine solche Kanalfunktionsverbesserung, die in der Folge weitere Effekte verursacht (z.B. Lungenfunktionsverbesserung), ist anhand der Reduktion des Schweißchloridwertes nachvollziehbar, welcher bei den Studienpatient*innen in der ETI + Iva-Gruppe um 20mmol/l gegenüber der Vergleichstherapiegruppe abnahm. Zudem kam es zu einer Verbesserung der mittels CFQ-R erhobenen Lebensqualität um 9 Punkte (die minimale klinisch relevante Differenz bei diesem</i></p>	

Stellungnehmer: Stahl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Scoringsystem liegt bei 4 Punkten). Somit ist aus unserer ärztlichen Sicht bereits jetzt ein Zusatznutzen erkennbar.</i>	
	<p><b>Ad 3+4: Therapie von Patient*innen mit F508del und einer Restfunktionsmutation; Zusatznutzen ETI + Iva gegenüber der Vergleichstherapie Tezacaftor (Tez)/Iva (Symkevi) + Iva</b></p> <p>Einschätzung des IQWiG:</p> <p>„Die vom pU vorgelegte Studie VX18-445-104 ist aufgrund der nur 8-wöchigen Studiendauer nicht für eine Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zystische Fibrose geeignet. Die zystische Fibrose ist eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert. Auf Basis von Kurzzeitstudien können keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzzeiteffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. für pulmonale Exazerbationen und ihren Folgen oder für unerwünschte Ereignisse.“</p> <p><i>Kommentar:</i> Wir unterstützen den Ansatz des IQWiG, gemäß den Vorgaben der EMA eine Studiendauer von mind. 24 Wochen einzuhalten. Daher empfehlen wir die Einbeziehung von Daten aus Studien mit längerer Laufzeit (u.a. der open-label extension-Studie), bevor eine abschließende Nutzenbewertung erfolgt. Zudem möchten wir darauf hinweisen, dass, obwohl die Studiendauer mit 8 Wochen</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Stahl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>formal zu kurz war, die hier erreichten Zusatzeffekte von ETI in Kombination mit Iva im Vergleich zur BSC- und CFTR-modulierenden Vergleichstherapie mit Tez/Iva in Kombination mit Iva eindeutig sind (u.a. Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1) um 2.0% gegenüber der Vergleichstherapiegruppe).</i></p> <p><i>Zudem ist es sehr wahrscheinlich, dass diese Therapieeffekte bei den CF-Patient*innen mit F508del/Restfunktionsmutationsstatus ebenso anhaltend sind wie bei den Patient*innen, die auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation neben F508del haben, da die Wirkung der Kombinationstherapie ETI + Iva bei diesen Patient*innen neben der Therapie der Restfunktionsmutation auch auf das mutierte F508del-Allel abzielt. Dieses ist bei den CF-Patient*innen dieser Studie gleichartig vorhanden.</i></p> <p><i>Die Klasse der CFTR-Modulatoren soll als direkten Wirkmechanismus die Funktion des CFTR-Kanals verbessern. Eine solche Kanalfunktionsverbesserung, die in der Folge weitere Effekte verursacht (z.B. Lungenfunktionsverbesserung), ist anhand der Reduktion des Schweißchloridwertes nachvollziehbar, welcher bei diesen Patient*innen in der Kaftrio-Gruppe um 25mmol/l gegenüber der Vergleichstherapiegruppe abnahm. Zudem kam es zu einer Verbesserung der mittels CFQ-R erhobenen Lebensqualität um 8.5 Punkte (die minimale klinisch relevante Differenz bei diesem Scoringssystem liegt bei 4 Punkten). Somit ist aus unserer ärztlichen Sicht bereits jetzt ein Zusatznutzen erkennbar.</i></p>	

Stellungnehmer: Stahl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Ad 5+6: Therapie von Patient*innen mit F508del und einer Restfunktionsmutation; Zusatznutzen ETI + Iva gegenüber der Vergleichstherapie BSC</b></p> <p>Einschätzung des IQWiG:</p> <p>„Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen, die keine MF-, keine Gating- und keine RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p><i>Kommentar:</i></p> <p><i>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-Patient*innen, die ein F508del-Allel in Kombination mit einer</i></p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA + IVA/TEZ/ELX). Ivacaftor (Handelsname: Kalydeco) wurde als Orphan Drug zugelassen, hat jedoch die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.</p> <p>Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen)“.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die</p>

Stellungnehmer: Stahl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>nicht-Minimalfunktions-, nicht-Gating- und nicht-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), nicht vor.</i></p> <p><i>Die Durchführung von klinischen Studien ist in dieser Population aufgrund der Seltenheit dieser Mutationen schwierig, die Patientenzahl ist limitiert. Dies liegt daran, dass es über 2000 bekannte Mutationen im CF-verursachenden CFTR-Gen gibt, von denen aber nur die 8 häufigsten Mutation eine Frequenz von &gt;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-Patient*innen, die neben dem F508del-Allel eine nicht-Minimalfunktions-, nicht-Gating- und nicht-Restfunktionsmutation haben, ist die individuelle zweite Mutation sehr selten. Da in Deutschland überwiegend CF-Patient*innen mit Migrationshintergrund in diese Gruppe fallen, würde eine Entziehung des Zugangs zu der ETI + Iva-Therapie zu einer Schlechterstellung dieser CF-Patient*innen führen. Da es sich insgesamt um eine sehr kleine CF-Patientengruppe handelt (im Bericht des IQWiG ist von 310 Patient*innen die Rede), ist der Kostenfaktor gering.</i></p>	<p>Bewertung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Ein Zusatznutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX, des progredienten Verlaufs der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine unbekannte/andere Mutation aufweisen, eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

Stellungnehmer: Stahl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Es ist aus medizinisch-naturwissenschaftlicher Sicht sehr wahrscheinlich, dass die Therapieeffekte von ETI + Iva bei diesen CF-Patient*innen vergleichbar sind mit denen von CF-Patient*innen, die neben F508del auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation haben, da die Wirkung der Kombinationstherapie ETI + Iva bei diesen Patient*innen ebenfalls allein auf das mutierte F508del-Allel abzielt. Dieses ist bei den CF-Patient*innen F508del/„andere“ gleichartig vorhanden. In den Studien bei CF-Patient*innen mit F508del/MF-Mutation zeigten sich nach 24 Wochen Therapie mit ETI + Iva eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1) um 14.3%, eine 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 Scoringssystem liegt bei 4 Punkten) und eine Verbesserung des BMI um 1kg/m<sup>2</sup>. Aus der klinischen Erfahrung in der Behandlung einzelner CF-Patient*innen mit F508del/„andere“ seit Erteilung der Zulassung lässt sich dies auch im klinischen Alltag bestätigen: die Patient*innen 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 ist aus unserer ärztlichen Sicht ein Zusatznutzen anzunehmen. Im klinischen Alltag kann dieser Zusatznutzen bestätigt werden.</i></p>	

Stellungnehmer: Stahl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Zusammenfassend ist es ethisch unserer Meinung nach nicht vertretbar, nach den bislang bereits vorliegenden langfristigen Erfahrungen aus dem klinischen Alltag, die Therapie mit ETI/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, vergleichbar zu anderen orphan drug-Verfahren, wie beispielsweise für Zolgensma.</i>	

### 5.3 Stellungnahme von BIO Deutschland e. V.

Datum	09.09.2021
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Kaftrio®) und Ivacaftor (Kalydeco®) Verfahren D-685, D-687, D-689, D-686, D-688, D-690
Stellungnahme von	BIO Deutschland e. V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zystische Fibrose (CF; Mukoviszidose) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, von der in Deutschland ca. 6.000 Betroffene leben. Sie gehört damit zu den seltenen Erkrankungen.</p> <p>Zugrunde liegt der Erkrankung ein genetischer Defekt im CFTR-Gen (<i>Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator</i>). Bei CF ist das CFTR-Protein entweder nicht oder in zu geringer Dichte auf der epithelialen Zelloberfläche vorhanden und/oder in der Funktion eingeschränkt, wodurch es zu einer Beeinträchtigung der CFTR-Aktivität kommt. Das CFTR-Protein selbst ist ein Ionenkanal in der apikalen Oberfläche aller Epithelzellen, der an der Regulation des Wasser- und Salz-Austauschs beteiligt ist. Folge ist 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.</p> <p>Kaftrio® als Kombination der Wirkstoffe Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose in Kombination mit Ivacaftor bei CF-Patienten ab 12 Jahren, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, ermöglicht einen gezielten Einsatz im Sinne einer personalisierten Medizin - kausal statt symptomatisch.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Konkret geht es um die Versorgung von Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel entweder eine Gating- (Anwendungsgebiet C, inklusive R117H), Restfunktions- (Anwendungsgebiet D) oder „andere“-Mutation (Anwendungsgebiet E) aufweisen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>	

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.	
<p><u>Relevanz 8-wöchiger Studien in den vorliegenden Anwendungsgebieten C und D (Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Gating- oder Restfunktionsmutation auf dem zweiten Allel aufweisen)</u></p> <p>In den Anwendungsgebieten C und D wurde die Studie VX18-445-104 aufgrund der Studiendauer von 8-Wochen vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nicht berücksichtigt. Dies wird mit dem zu kurzen Beobachtungszeitraum begründet. Diese Begründung kann im Ergebnis nicht überzeugen. Richtig ist, dass in Langzeitstudien Effekte in der Regel besser herausgearbeitet werden können. Bei progredienten Erkrankungen wie CF allerdings können bei Langzeitbetrachtungen, wie sie das IQWiG vorliegend fordert, Einflüsse durch die Begleitmedikation, durch die Begleitbehandlung und aus dem individuellen Krankheitsverlauf ebenfalls erheblichen Einfluss auf die Studienergebnisse haben. In einer Kurzzeitbetrachtung sind solche Einflüsse geringer. Eine verpflichtende Vorgabe für die Studiendauer ist nicht erkennbar. Wenn also Effekte in einer 8-Wochenstudie gezeigt werden können, sollten diese auch für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
<p><u>Übertragung klinischer Studienergebnisse anderer CF-Mutationen auf das vorliegende Anwendungsgebiet E (Patienten, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine weitere Mutation aufweisen, die nicht den RF-, MF- oder</u></p>	Für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX für die Behandlung von Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die keine Minimalfunktions-

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Gating-Mutationen zuzuordnen ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist)</u></p> <p>Für das Anwendungsgebiet E wurde seitens des pU keine Evidenz zur Herleitung des Zusatznutzens vorgelegt werden, da keine abgeschlossene Studie vorliegt.</p> <p>Eine 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 mit Einreichungsdatum vom 26.08.2020), festgestellten erheblichen Zusatznutzens dennoch möglich. Diese Übertragung basiert sowohl auf dem Wirkprinzip von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) als auch auf der identischen zVT beider Anwendungsgebiete (Best Supportive Care - BSC). Zudem tragen die Patienten in beiden Anwendungsgebieten auf einem Allel eine F508del-Mutation. Der in Anwendungsgebiet A des Nutzendossiers vom 26.08.2020 festgestellte erhebliche Zusatznutzen basiert zudem auf einer 24-wöchigen, kontrollierten Studie.</p> <p>Aufgrund der Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Patienten ab 12 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 EMA die vorab genannte Zulassung für Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) erteilt.</p>	<p>, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen), wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studiendaten vorgelegt.</p> <p>Auch wenn die Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet von der EMA auf Basis der Berücksichtigung von Daten von Personen <math>\geq 12</math> Jahre mit heterozygoter F508del-Mutation und MF-Mutation (Studien 102 und 105) und Personen <math>\geq 12</math> Jahre mit heterozygoter F508del-Mutation und Residualfunktionsmutation/ Gating-Mutation (Studie 104) und Personen <math>\geq 12</math> Jahre mit homozygoter F508del-Mutation (Studie 103) sowie unter der Annahme, dass die Funktionalität der Chlorid-Kanäle hauptsächlich über den großen Effekt auf die F508del-Mutation im CFTR-Gen moduliert wird, erfolgt ist, kann im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren keine Übertragung eines Zusatznutzens von Personen <math>\geq 12</math> Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen auf Personen <math>\geq 12</math> Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine andere/unbekannte Mutation aufweisen erfolgen, da nicht alle Voraussetzungen erfüllt sind, die eine Anerkennung eines Zusatznutzens auf der Grundlage der Ergebnisse der Personen ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen, rechtfertigen würden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für das zu bewertende vorliegende Anwendungsgebiet keine Studien oder sonstige Informationen zum Verlauf der Erkrankung unter BSC vor. Zudem legt er</p>

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Somit ist die Übertragbarkeit der in Anwendungsgebiet A des Nutzendossiers vom 26.08.2020 im Vergleich zu BSC anerkannten, außerordentlichen Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor gegeben und folgerichtig die Ableitung eines Zusatznutzens möglich.</p>	<p>nicht ausreichend dar, inwieweit Personen ab 12 Jahren mit heterozygoter F508del-Mutation, die unterschiedliche Mutationen auf dem zweiten Allel aufweisen, hinsichtlich ihres Krankheitsbildes miteinander vergleichbar sind.</p> <p>Eine Übertragung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX von der Population <math>\geq 12</math> Jahre mit heterozygoter F508del-Mutation und MF-Mutation auf die Population <math>\geq 12</math> Jahre mit heterozygoter F508del-Mutation und einer anderen/unbekannten Mutation ist aufgrund der nicht ausreichend sicheren Vergleichbarkeit der Pathophysiologie sowie fehlender Daten für die zu bewertende Patientenpopulation nicht gerechtfertigt.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Ein Zusatznutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX, des progredienten Verlaufs der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del Mutation im</p>

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine unbekannte/andere Mutation aufweisen, eine relevante Therapieoption darstellen.

Patientenrelevanz des Endpunktes FEV1%

Die Lungenbeteiligung bei Mukoviszidose ist für den Verlauf und die Prognose der Erkrankung entscheidend, denn kardio-pulmonale Erkrankungen stellen die häufigste Todesursache dar. Die Krankheit manifestiert sich typischerweise durch Husten, bronchiale Obstruktion, Tachypnoe und rezidivierende Pneumonien. Eine Einschränkung der Lungenfunktion geht mit der Erkrankung zwangsläufig einher.

Die Veränderung der Lungenfunktion ist ein zentraler Aspekt für die Einschätzung des klinischen Nutzens von CF-Therapien.

Für die Feststellung der Lungenfunktionalität stellt das forcierte Einsekundenvolumen FEV1% (engl.: *Forced Expiratory Volume in 1 second*) einen dynamischen, zeitabhängigen Messparameter in der Lungenfunktionsdiagnostik dar. FEV1% eignet sich somit als wichtiger Parameter zur Bestimmung des Lungenfunktionsumfanges bei Mukoviszidose, der auch von Zulassungsbehörden in der Vergangenheit für Studien benannt wurde. Auch, weil die Lungenfunktion ein patientenrelevantes Kriterium für den Schweregrad und den Verlauf der CF darstellt. FEV1% ist hier ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt und ein unmittelbar prädiktiver Marker für die Mortalität.

Deshalb muss FEV1% als verlaufs begleitender Parameter als unmittelbar patientenrelevant anerkannt werden. Nicht vollziehbar ist, dass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) FEV1% als patientenrelevanten Endpunkt nicht anerkennt. Weshalb keine ausreichende Validität vorliegen soll, wird nicht begründet.

Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor-Tabletten zur Behandlung von Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen)“.

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

Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

Ein Zusatznutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Patientenzahlen

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (20. Mai 2021)

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Dossierbewertung des IQWiG wird festgehalten, dass die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt wurde. Diese Aussage steht nicht mit den verfügbaren Angaben aus dem deutschen und dem europäischen Mukoviszidose-Patientenregister in Übereinstimmung.</p> <p>In der Herleitung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation ist der Zulassungsinhaber für die vorliegende Indikationserweiterung von den zum Dossier-Einreichungsdatum aktuell publizierten Angaben des deutschen Mukoviszidose-Registers ausgegangen. Darin sind 6.463 Patienten berichtet, die im Berichtsjahr 2019 wenigstens einmalig dokumentiert wurden und für die auch eine Einwilligungserklärung vorliegt.</p> <p>Das IQWiG zieht jedoch bezugnehmend auf die Homepage des Mukoviszidose e.V. eine Zahl von 8.000 Patienten heran, welche dort lediglich in einem einführenden Fließtext mit der Konkretisierung „... bis zu 8.000 Patienten“ auftaucht. Die Zahl wird weder weiter spezifiziert noch wird begründet, wie der e.V. auf diese Zahl kam. Festzuhalten ist,</p>	<p>über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8.000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen<sup>5</sup>.</p> <p>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</p>

---

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

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dass diese Angabe zuletzt in den Registerberichten des Mukoviszidose e.V. für das Berichtsjahr 2012 erschien, seither jedoch nicht mehr.</p> <p>Zwischenzeitlich ist beim deutschen Mukoviszidose-Register eine generelle Überarbeitung der Registersoftware und des Datenschutzkonzeptes vorgenommen worden und die Datenbestände wurden überprüft und aktualisiert. Im Register wurden die Zahlen der erfassten Patienten mit Dokumentation über die Jahre 2012 bis 2019 mit einem zu erwartenden leichten Anstieg konsistent berichtet (2012: 5.111; 2013: 5.101; 2014: 5.187; 2015: 5.331; 2016: 5.720; 2017: 6.106, 2018: 6.340 und 2019: 6.463).</p>	<p>wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer errechnete Anzahl von 310 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellt insbesondere daher in der Gesamtschau eine Unterschätzung dar.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

#### 5.4 Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Datum	06.09.2021
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor / Kaftrio® Ivacaftor / Kalydeco® Verfahren D-685, D-687, D-689, D-686, D-688, D-690
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)
<p><u>Einordnung der Erkrankung in den Therapiekontext</u></p> <p>Die cystische Fibrose (CF) oder Mukoviszidose ist eine angeborene, lebensverkürzende Stoffwechselerkrankung. Zäher Schleim verlegt dabei die Lunge, aber auch andere Organe wie Bauchspeicheldrüse, Magen-Darm-Trakt, Leber- und Gallenwege, Fortpflanzungsorgane und Nebenhöhlen. Folgen der Erkrankung sind strukturelle Schäden sowie Einschränkungen der Organfunktion bis zum Organversagen. Die Haupttodesursache von Patienten mit CF ist die Lungenbeteiligung, an der 8 von 10 Betroffenen versterben.</p> <p>Um derartige Schädigungen zu verhindern, besteht das Ziel darin, möglichst früh mit einer kausalen Behandlung zu beginnen und die Krankheitsprogression zu bremsen. In diesem Zusammenhang wurde 2016 auch in Deutschland das Neugeborenen-Screening für CF eingeführt. Dies erlaubt, eine CF möglichst früh diagnostizieren und therapieren zu können.</p> <p>CFTR-Modulatoren sind die ersten ursächlichen Therapien bei Mukoviszidose. Im Gegensatz zu symptomatischen Therapieansätzen führen diese Arzneimittel dazu, dass die Patienten tatsächlich erstmals „weniger“ Mukoviszidose haben.</p> <p>CFTR-Modulatoren sind nicht nur Arzneimittel für eine insgesamt seltene Erkrankung, sondern hierbei insbesondere zu beachten ist, dass es sich um eine noch gezielter wirkende „Präzisionsmedizin“ handelt, da nur jeweils ein genau umschriebener Teil der Patienten mit Mukoviszidose damit adressiert wird.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 cystischen Fibrose.</p>	
<p><u>Heranziehen bzw. Analyse von 8-Wochen-Daten in den Anwendungsgebieten C und D (Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Gating- oder Restfunktionsmutation auf dem zweiten Allel aufweisen)</u></p> <p>Bzgl. der Heranziehung der 8-Wochen-Daten erscheint das Vorgehen des IQWiG inkonsequent.</p> <p>In den Anwendungsgebieten C und D wurde die Studie VX18-445-104 mit ihren 8-Wochen-Daten nicht berücksichtigt mit der Begründung, dass der Beobachtungszeitraum zu kurz sei. Dennoch kommt auch das IQWiG zu dem Schluss, die Ergebnisse der Studie, trotz der Behandlungsdauer, in seiner Nutzenbewertung ergänzend darzustellen.</p> <p>Der BPI ist der Auffassung, dass die Studienevidenz auch hinsichtlich der 8-Wochen-Daten konsequent berücksichtigt werden sollte, da sie im vorliegenden Anwendungsgebiet die einzig randomisierte klinische Studie ist; auch war sie die Basis für die positive Zulassungsentscheidung der Europäischen Arzneimittelagentur EMA.</p> <p>Innerhalb des Untersuchungszeitraums konnte überzeugend belegt werden, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor einen deutlichen Mehrwert gegenüber den jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien liefert.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 <i>eines</i> 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 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.</p> <p>Da IQWiG und G-BA die grundsätzliche Wirksamkeit bei Patienten mit mindestens einem F508del-Allel anerkennen, sollte die vorliegende Evidenz aus den 8-Wochen-Daten nun auch formal anerkannt werden.</p>	
<p><u>Übertragung des Zusatznutzens für „F/Andere Mutation“-Patienten (Patienten, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel 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></p> <p>Die initiale Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor durch die Europäische Arzneimittelagentur EMA erfolgte am 21. August 2020. Obwohl der pU hier bereits eine Zulassung für Patienten beantragte, die mindestens eine F508del-</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX für die Behandlung von Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen), wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studiendaten vorgelegt.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mutation auf dem CFTR-Gen aufweisen, wurde ihm dies von der EMA mit der Begründung verwehrt, dass insbesondere in den F/Gating- und F/RF-Populationen noch Zweifel hinsichtlich der Überlegenheit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegenüber den jeweiligen Vergleichstherapien bestanden. Mit der für die Gating- und RF-Patienten vorgelegten Evidenz durch die Studie VX18-445-104 erkennt die EMA nun jedoch in der hier vorliegenden Indikationserweiterung die Vorteile von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor in ebendiesen Populationen an. Sie erkennt darüber hinaus und basierend darauf auch die Tatsache an, dass die Wirksamkeit von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor auf dem Vorhandensein einer F508del-Mutation basiert. Folgerichtig bestätigt die EMA auch die Effektivität in heterozygoten Patienten mit einer F508del-Mutation und einer anderen, nicht den übrigen Kategorien zuordbaren, Mutation.</p> <p>Somit ist die Übertragbarkeit von Evidenz innerhalb der verschiedenen Populationen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor gegeben. Die Übertragbarkeit ist aufgrund der gleichen zVT BSC insbesondere für Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktionsmutation tragen, gegeben. In dieser Population wurde, basierend auf 24-Wochendaten und der belegten Wirksamkeit, vom G-BA bereits ein erheblicher Zusatznutzen vs. BSC attestiert.</p> <p>Folgerichtig ist, im Einklang mit der Zulassung der EMA, die Übertragbarkeit eines erheblichen Zusatznutzens von der F/MF-Population auf die „F/Andere Mutation“-Population angemessen.</p>	<p>Auch wenn die Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet von der EMA auf Basis der Berücksichtigung von Daten von Personen <math>\geq 12</math> Jahre mit heterozygoter F508del-Mutation und MF-Mutation (Studien 102 und 105) und Personen <math>\geq 12</math> Jahre mit heterozygoter F508del-Mutation und Residualfunktionsmutation/ Gating-Mutation (Studie 104) und Personen <math>\geq 12</math> Jahre mit homozygoter F508del-Mutation (Studie 103) sowie unter der Annahme, dass die Funktionalität der Chlorid-Kanäle hauptsächlich über den großen Effekt auf die F508del-Mutation im CFTR-Gen moduliert wird, erfolgt ist, kann im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren keine Übertragung eines Zusatznutzens von Personen <math>\geq 12</math> Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen auf Personen <math>\geq 12</math> Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine andere/unbekannte Mutation aufweisen erfolgen, da nicht alle Voraussetzungen erfüllt sind, die eine Anerkennung eines Zusatznutzens auf der Grundlage der Ergebnisse der Personen ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen, rechtfertigen würden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für das zu bewertende vorliegende Anwendungsgebiet keine Studien oder sonstige Informationen zum Verlauf der Erkrankung unter BSC vor. Zudem legt er nicht ausreichend dar, inwieweit Personen ab 12 Jahren mit heterozygoter F508del-Mutation, die unterschiedliche Mutationen auf dem zweiten Allel aufweisen, hinsichtlich ihres Krankheitsbildes miteinander vergleichbar sind.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine Übertragung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX von der Population <math>\geq 12</math> Jahre mit heterozygoter F508del-Mutation und MF-Mutation auf die Population <math>\geq 12</math> Jahre mit heterozygoter F508del-Mutation und einer anderen/unbekannten Mutation ist aufgrund der nicht ausreichend sicheren Vergleichbarkeit der Pathophysiologie sowie fehlender Daten für die zu bewertende Patientenpopulation nicht gerechtfertigt.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Ein Zusatznutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX, des progredienten Verlaufs der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine unbekannte/andere Mutation aufweisen, eine relevante Therapieoption darstellen.</p>
<u>Stellenwert von FEV1% anerkennen</u>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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.</p> <p>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“.</p> <p>Da die Lungenfunktion ein patientenrelevantes Kriterium für den Schweregrad und den Verlauf der CF darstellt, ist FEV1% ein patientenrelevanter Morbiditätspunkt und ein unmittelbar prädiktiver Marker für die Mortalität.</p> <p>Eine Veränderung des FEV1% sollte daher als patientenrelevanter Parameter anerkannt werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

## 5.5 Stellungnahme der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, AG Cystische Fibrose

Datum	20.09.2021
Stellungnahme zu	<p>Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI; Handelsname Kaftrio) in Kombination mit Ivacaftor (Iva; Handelsname Kalydeco) für folgende CF-Patientengruppen ab 12 Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- F508del/Gatingmutation (D-685, D-686)</li><li>- F508del/Restfunktionsmutation (D-687, D-688)</li><li>- F508del/andere oder unbekannte Mutation (D-689, D-690)</li></ul>
Stellungnahme von	<p>Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, AG Cystische Fibrose, repräsentiert durch:</p> <p>Dr. Jutta Hammermann Oberärztin, Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderpneumologin, Allergologin, pädiatrische Palliativmedizinerin Leiterin des UniviersitätsMukoviszidoseCentrum „Christiane Herzog“ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Fetscherstr. 74, 01307 Dresden Jutta.hammermann@ukdd.de</p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, AG Cystische Fibrose

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Diese Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG für die Dreifachkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI; Kaftrio) in Kombination mit Ivacaftor (Iva; Kalydeco) bei Patient*innen mit Mukoviszidose (Cystischer Fibrose, CF) ab 12 Jahren mit den cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-Genotypen F508del/Gatingmutation (Kürzel <b>D-685, D-686</b>), F508del/Restfunktionsmutation (Kürzel <b>D-687, D-688</b>) und F508del/andere oder unbekannte Mutation („andere“; Kürzel <b>D-689, D-690</b>) wurde durch den Vorstand der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie konsentiert und wird stellvertretend für diese eingereicht. Zusätzlich erfolgte eine Absprache mit den Ärzten der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose (FGM), vertreten durch Frau PD Dr. Mirjam Stahl, so dass die Stellungnahmen der GPP sich grundsätzlich nicht in von der der FGM in ihrem Inhalt und ihrer Aussage unterscheiden.</i></p> <p><i>Wir möchten voranstellen, dass natürlich eine kritische Nutzenbewertung der oben genannten Medikamente gefordert werden muss, mit Blick auf Wirkung, Nutzen und Therapiekosten, inklusive der Durchführung doppelt-verblindeter, placebo-kontrollierter klinischer Studien mit einer geeigneten Studiendauer, dass aber die Erfahrungen aus dem klinischen Behandlungsalltag nicht außer Acht gelassen werden dürfen.</i></p> <p><i>Wir widersprechen daher dem Gutachten des IQWiG, das der CFTR-Modulatorkombination ETI in Kombination mit Iva einen Zusatznutzen aufgrund von fehlender Evidenz abspricht.</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Aufgrund unserer klinischen und wissenschaftlichen Erfahrung mit CFTR-Modulatoren seit vielen Jahren möchten wir unseren Widerspruch zur Auffassung des IQWiG näher erläutern.</i></p> <p><i>Aufgrund von Sicherheitsbedenken wird Kalydeco in Europa separat zu Kaftrio verordnet, anstatt dass (wie in den USA) zwei unterschiedliche Tablettensorten in einer Packung enthalten sind. Daher ergeben sich für jede durch den Genotyp charakterisierte CF-Patientengruppe jeweils zwei Nutzenbewertungsverfahren, nämlich eines zu Kalydeco in Kombination mit Kaftrio und eines zu Kaftrio in Kombination mit Kalydeco. Um die folgenden sechs Verfahren geht es in dieser Stellungnahme:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><i>1. Kaftrio in Kombination mit Kalydeco (ab 12 Jahren, für CF-Patient*innen F508del/Gatingmutation) - Nutzenbewertung durch IQWiG sieht keinen Zusatznutzen</i></li> <li><i>2. Kalydeco in Kombination mit Kaftrio (ab 12 Jahren, für CF-Patient*innen F508del/Gatingmutation) - Nutzenbewertung durch IQWiG sieht keinen Zusatznutzen</i></li> <li><i>3. Kaftrio in Kombination mit Kalydeco (ab 12 Jahren, für CF-Patient*innen F508del/Restfunktionsmutation) - Nutzenbewertung durch IQWiG sieht keinen Zusatznutzen</i></li> <li><i>4. Kalydeco in Kombination mit Kaftrio (ab 12 Jahren, für CF-Patient*innen F508del/Restfunktionsmutation) - Nutzenbewertung durch IQWiG sieht keinen Zusatznutzen</i></li> <li><i>5. Kaftrio in Kombination mit Kalydeco (ab 12 Jahren, für CF-Patient*innen F508del/andere Mutation) - Nutzenbewertung durch IQWiG sieht keinen Zusatznutzen</i></li> </ol>	

Stellungnehmer: Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, AG Cystische Fibrose

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>6. Kalydeco in Kombination mit Kaftrio (ab 12 Jahren, für CF-Patient*innen F508del/andere Mutation) - Nutzenbewertung durch IQWiG sieht keinen Zusatznutzen</i></p> <p><i>Für die detaillierte Stellungnahme haben wir uns erlaubt, die Verfahren 1+2, 3+4 sowie 5+6 jeweils zusammen zu kommentieren, da die Therapie der Patient*innen nur in Kombination beider Präparate sinnvoll ist.</i></p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, AG Cystische Fibrose

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Ad 1+2: Therapie von Patient*innen mit F508del und einer Gatingmutation; Zusatznutzen ETI + Iva gegenüber der Vergleichstherapie Iva</b></p> <p>Einschätzung des IQWiG:</p> <p>„Die vom pU vorgelegte Studie VX18-445-104 ist aufgrund der nur 8-wöchigen Studiendauer nicht für eine Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zystische Fibrose geeignet. Die zystische Fibrose ist eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert. Auf Basis von Kurzzeitstudien können keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzzeiteffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. für pulmonale Exazerbationen und ihren Folgen oder für unerwünschte Ereignisse.“</p> <p><i>Kommentar:</i></p> <p><i>Wir unterstützen den Ansatz des IQWiG, gemäß den Vorgaben der EMA eine Studiendauer von mind. 24 Wochen einzuhalten. Daher empfehlen wir die Einbeziehung von Daten aus Studien mit längerer Laufzeit (u.a. der open-label extension-Studie), bevor eine abschließende Nutzenbewertung erfolgt. Zudem möchten wir darauf hinweisen, dass, obwohl die Studiendauer mit 8 Wochen formal zu kurz war, die hier erreichten Zusatzeffekte von ETI in</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, AG Cystische Fibrose

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Kombination mit Iva im Vergleich zur best supportive care (BSC)- und CFTR-modulierenden Vergleichstherapie mit Iva allein sehr deutlich sind (u.a. Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1) um 5.8% gegenüber der Vergleichstherapiegruppe). Zudem ist es sehr wahrscheinlich, dass diese Therapieeffekte bei den CF-Patient*innen mit F508del/Gatingmutationsstatus ebenso anhaltend sind wie bei den Patient*innen, die auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktions (MF)-Mutation neben F508del haben, da die Wirkung der Kombinationstherapie ETI + Iva bei diesen Patient*innen neben der Therapie der Gatingmutation durch Iva, für die es Daten zur langanhaltenden Wirksamkeit gibt, auch auf das mutierte F508del-Allel abzielt. Dieses ist bei den CF-Patient*innen mit F508del/Gatingmutation gleichartig vorhanden.</i></p> <p><i>Die Klasse der CFTR-Modulatoren soll als direkten Wirkmechanismus die Funktion des CFTR-Kanals verbessern. Eine solche Kanalfunktionsverbesserung, die in der Folge weitere Effekte verursacht (z.B. Lungenfunktionsverbesserung), ist anhand der Reduktion des Schweißchloridwertes nachvollziehbar, welcher bei den Studienpatient*innen in der ETI + Iva-Gruppe um 20mmol/l gegenüber der Vergleichstherapiegruppe abnahm. Zudem kam es zu einer Verbesserung der mittels CFQ-R erhobenen Lebensqualität um 9 Punkte (die minimale klinisch relevante Differenz bei diesem Scoringssystem liegt bei 4 Punkten). Somit ist aus unserer ärztlichen Sicht bereits jetzt ein Zusatznutzen erkennbar.</i></p>	

Stellungnehmer: Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, AG Cystische Fibrose

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Ad 3+4: Therapie von Patient*innen mit F508del und einer Restfunktionsmutation; Zusatznutzen ETI + Iva gegenüber der Vergleichstherapie Tezacaftor (Tez)/Iva (Symkevi) + Iva</b></p> <p>Einschätzung des IQWiG:</p> <p>„Die vom pU vorgelegte Studie VX18-445-104 ist aufgrund der nur 8-wöchigen Studiendauer nicht für eine Nutzenbewertung im Anwendungsgebiet zystische Fibrose geeignet. Die zystische Fibrose ist eine chronische Erkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert. Auf Basis von Kurzzeitstudien können keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzzeiteffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. für pulmonale Exazerbationen und ihren Folgen oder für unerwünschte Ereignisse.“</p> <p><i>Kommentar:</i> Wir unterstützen den Ansatz des IQWiG, gemäß den Vorgaben der EMA eine Studiendauer von mind. 24 Wochen einzuhalten. Daher empfehlen wir die Einbeziehung von Daten aus Studien mit längerer Laufzeit (u.a. der open-label extension-Studie), bevor eine abschließende Nutzenbewertung erfolgt. Zudem möchten wir darauf hinweisen, dass, obwohl die Studiendauer mit 8 Wochen formal zu kurz war, die hier erreichten Zusatzeffekte von ETI in Kombination mit Iva im Vergleich zur BSC- und CFTR-modulierenden Vergleichstherapie mit Tez/Iva in Kombination mit Iva eindeutig</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, AG Cystische Fibrose

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>sind (u.a. Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1) um 2.0% gegenüber der Vergleichstherapiegruppe). Zudem ist es sehr wahrscheinlich, dass diese Therapieeffekte bei den CF-Patient*innen mit F508del/Restfunktionsmutationsstatus ebenso anhaltend sind wie bei den Patient*innen, die auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation neben F508del haben, da die Wirkung der Kombinationstherapie ETI + Iva bei diesen Patient*innen neben der Therapie der Restfunktionsmutation auch auf das mutierte F508del-Allel abzielt. Dieses ist bei den CF-Patient*innen dieser Studie gleichartig vorhanden. Die Klasse der CFTR-Modulatoren soll als direkten Wirkmechanismus die Funktion des CFTR-Kanals verbessern. Eine solche Kanalfunktionsverbesserung, die in der Folge weitere Effekte verursacht (z.B. Lungenfunktionsverbesserung), ist anhand der Reduktion des Schweißchloridwertes nachvollziehbar, welcher bei diesen Patient*innen in der Kaftrio-Gruppe um 25mmol/l gegenüber der Vergleichstherapiegruppe abnahm. Zudem kam es zu einer Verbesserung der mittels CFQ-R erhobenen Lebensqualität um 8.5 Punkte (die minimale klinisch relevante Differenz bei diesem Scoringssystem liegt bei 4 Punkten). Somit ist aus unserer ärztlichen Sicht bereits jetzt ein Zusatznutzen erkennbar. Im Rahmen der Patientenvorstellungen in den Spezialambulanzen wird der Zusatznutzen von den Patienten und ihren Familien eindrücklich beschrieben und neben den messbaren Parametern,</i></p>	

Stellungnehmer: Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, AG Cystische Fibrose

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>wie Lungenfunktionsparametern, Körpergewichtsentwicklung, Exazerbationsraten und CFQ-R zeigt sich eine insgesamt bessere Teilhabe am Alltagsleben und das stabil über den gesamten Behandlungszeitraum seit Zulassung.</i>	
	<p><b>Ad 5+6: Therapie von Patient*innen mit F508del und einer Restfunktionsmutation; Zusatznutzen ETI + Iva gegenüber der Vergleichstherapie BSC</b></p> <p>Einschätzung des IQWiG:</p> <p>„Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine Mutation tragen, die keine MF-, keine Gating- und keine RF-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem 2. Allel unbekannt ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p><i>Kommentar:</i></p> <p><i>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</i></p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA + IVA/TEZ/ELX). Ivacaftor (Handelsname: Kalydeco) wurde als Orphan Drug zugelassen, hat jedoch die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.</p> <p>Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen)“.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, AG Cystische Fibrose

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>CF-Patient*innen, die ein F508del-Allel in Kombination mit einer nicht-Minimalfunktions-, nicht-Gating- und nicht-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), nicht vor.</i></p> <p><i>Die Durchführung von klinischen Studien ist in dieser Population aufgrund der Seltenheit dieser Mutationen schwierig, die Patientenzahl ist limitiert. Dies liegt daran, dass es über 2000 bekannte Mutationen im CF-verursachenden CFTR-Gen gibt, von denen aber nur die 8 häufigsten Mutation eine Frequenz von &gt;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-Patient*innen, die neben dem F508del-Allel eine nicht-Minimalfunktions-, nicht-Gating- und nicht-Restfunktionsmutation haben, ist die individuelle zweite Mutation sehr selten. Da in Deutschland überwiegend CF-Patient*innen mit Migrationshintergrund in diese Gruppe fallen, würde eine Entziehung des Zugangs zu der ETI + Iva-Therapie zu einer Schlechterstellung dieser CF-Patient*innen führen. Da es sich insgesamt um eine sehr kleine CF-Patientengruppe handelt (im Bericht des IQWiG ist von 310 Patient*innen die Rede), ist der Kostenfaktor gering.</i></p>	<p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Ein Zusatznutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX, des progredienten Verlaufs der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine unbekannte/andere Mutation aufweisen, eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

Stellungnehmer: Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, AG Cystische Fibrose

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Es ist aus medizinisch-naturwissenschaftlicher Sicht sehr wahrscheinlich, dass die Therapieeffekte von ETI + Iva bei diesen CF-Patient*innen vergleichbar sind mit denen von CF-Patient*innen, die neben F508del auf dem zweiten Allel eine MF-Mutation haben, da die Wirkung der Kombinationstherapie ETI + Iva bei diesen Patient*innen ebenfalls allein auf das mutierte F508del-Allel abzielt. Dieses ist bei den CF-Patient*innen F508del/„andere“ gleichartig vorhanden. In den Studien bei CF-Patient*innen mit F508del/MF-Mutation zeigten sich nach 24 Wochen Therapie mit ETI + Iva eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion (FEV1) um 14.3%, eine 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 Scoringssystem liegt bei 4 Punkten) und eine Verbesserung des BMI um 1kg/m<sup>2</sup>. Aus der klinischen Erfahrung in der Behandlung einzelner CF-Patient*innen mit F508del/„andere“ seit Erteilung der Zulassung lässt sich dies auch im klinischen Alltag bestätigen: die Patient*innen 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 ist aus unserer ärztlichen Sicht ein Zusatznutzen anzunehmen.</i></p>	

Stellungnehmer: Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, AG Cystische Fibrose

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Im klinischen Alltag kann dieser Zusatznutzen bestätigt werden. Zusammenfassend ist es ethisch unserer Meinung nach nicht vertretbar, nach den bislang bereits vorliegenden langfristigen Erfahrungen aus dem klinischen Alltag, die Therapie mit ETI/Iva erneut in Placebo-kontrollierten Studien zu prüfen, sondern neben den Open-Label-Studiendaten sollten Verlaufsdaten aus dem Deutschen Mukoviszidose-Register herangezogen werden um den Nutzen der Therapie in den genannten Patientengruppen zu überprüfen.</i></p>	

**5.6 Stellungnahme der Prof. Dr. med. Marcus A. Mall, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin mit Mukoviszidose-Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin**

Datum	21. September 2021
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Tezacaftor/Elaxacaftor bzw. Ivacaftor - D-685, D-686, D-687, D-688, D-689, D-690
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Marcus A. Mall, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin mit Mukoviszidose-Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marcus A. Mall, Direktor der Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie und Intensivmedizin mit Mukoviszidose-Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung der Dreifachkombinationstherapie mit den CFTR-Modulatoren Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor zur Behandlung von Patienten mit Mukoviszidose mit den CFTR-Genotypen F508del/Gating (G), F508del/Residual Function (RF) und F508del/Andere Mutationen die älter als 12 Jahre sind zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen dieser Therapie nicht belegt ist. Entgegen dieser Bewertung ist davon auszugehen, dass die Dreifachkombinationstherapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor bei Patienten mit Mukoviszidose mit diesen CFTR-Genotypen einen erheblichen Zusatznutzen hat, der sich u.a. folgendermaßen begründen lässt:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>1. Mukoviszidose ist eine weiterhin tödlich verlaufende Erbkrankheit, welche bei 10 – 15% aller Patienten durch die o.g. CFTR-Mutationen/Genotypen verursacht wird. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor ist eine hoch effektive Dreifachkombination aus CFTR-Modulatoren, die direkt am Basisdefekt der Mukoviszidose angreifen und die Funktion der veränderten CFTR-Chloridkanäle in einem erheblichen Umfang verbessert (1,2). In der Phase 3 klinischen Studie bei Patienten mit nur einem F508del-Allel in Kombination mit einer Minimalfunktionsmutation (MF) konnte über einen Zeitraum von 6 Monaten eindrücklich gezeigt werden, dass Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor bei dieser Patientengruppe zu einer signifikanten Verbesserung der CFTR-Funktion</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA + IVA/TEZ/ELX). Ivacaftor (Handelsname: Kalydeco) wurde als Orphan Drug zugelassen, hat jedoch die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.</p> <p>Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marcus A. Mall, Direktor der Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie und Intensivmedizin mit Mukoviszidose-Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Schweißtest) und damit einhergehend signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen der Lungenfunktion (FEV1% Vorhersagewert) und des Körpergewichts, sowie zu einer deutlichen Abnahme an pulmonalen Exazerbationen einschließlich i.v.-antibiotischer Therapien und Krankenhausaufenthalten und einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität bezogen auf von den Patienten berichteten pulmonale Symptome (gemessen am CFQR-RD Score) kam (3). Die aktuell laufende Langzeitstudie zeigt eine anhaltende Wirkung und Verbesserung dieser klinischen Parameter und den von Patienten berichteten Symptomen (4). Die Ergebnisse dieser Studien belegen eindrücklich einen erheblichen Zusatznutzen für Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation, welche bei den Patienten-Subgruppen mit den Genotypen F508del/Gating, F508del/RF und F508del/Andere Mutationen jeweils auf einem Allel vorliegt.</p>	<p>R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen)“.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Ein Zusatznutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX, des progredienten Verlaufs der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine unbekannte/andere Mutation aufweisen, eine relevante Therapieoption darstellen.</p>
<p>2. In einer weiteren kürzlich veröffentlichten Phase 3 Studie konnte über einen Zeitraum von 2 Monaten gezeigt werden, dass die Behandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit</p>	<p>Diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marcus A. Mall, Direktor der Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie und Intensivmedizin mit Mukoviszidose-Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ivacaftor im Vergleich zum bisherigen Behandlungsstandard mit Ivacaftor Monotherapie oder Ivacaftor/Tezacaftor bei Patienten mit den Genotypen F508del/Gating und F508del/RF zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Lungenfunktion und der von den Patienten berichteten pulmonale Symptome (CFQR-RD Score) kam (5). Diese Ergebnisse belegen eindrücklich einen erheblichen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor für Patienten mit diesen CFTR-Genotypen im Vergleich zur bisherigen Standardtherapie. Dieser Zusatznutzen wird auch dadurch unterstrichen, dass in der Studie eine klinisch hoch relevante Verbesserung des Schweißtest als Biomarker der CFTR-Funktion beobachtet wurde. Bei den meisten Patienten lag der Schweißtest unter Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor im Intermediärbereich (d.h. Chloridkonzentration im Schweiß unter der diagnostischen Schwelle von 60 mmol/l) und bei einer Subgruppe sogar im Normalbereich (d.h. Chloridkonzentration im Schweiß unter 30 mmol/l wie bei Gesunden) (5). Auf der Basis der bekannten Korrelation zwischen dem Ausmaß der CFTR-Funktionsstörung und dem Schweregrad der Mukoviszidose-Erkrankung (6) lassen diese Ergebnisse einen erheblichen langfristigen Zusatznutzen für die Patienten erwarten.</p>	
<p>3. Als eines der größten Mukoviszidose-Zentren in Europa haben wir nicht nur an den klinischen Studien teilgenommen, sondern seit der Zulassung von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor bereits eine größere Zahl von Patienten mit den Genotypen F508del/Gating und F508del/RF behandelt. Unsere klinische Erfahrung im Behandlungsalltag deckt sich hierbei eindrücklich mit den in den</p>	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Marcus A. Mall, Direktor der Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie und Intensivmedizin mit Mukoviszidose-Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>klinischen Studien beobachteten Verbesserungen der Lungenfunktion und des Schweißtests bei Patienten, die zuvor bereits mit Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor behandelt wurden. Darüber hinaus zeigen viele Patienten eine Gewichtszunahme, berichten über eine deutliche Abnahme der pulmonalen Beschwerden und deutlichen Verbesserung der Lebensqualität und Vitalität, die ihnen eine spürbar und erlebbar bessere Teilnahme am gesellschaftlichen Leben (Familie, Schule, Ausbildung und Beruf) ermöglichen. Bei den meisten Patienten waren seit Beginn der Therapie mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor kein Sputum und keine pulmonalen Exazerbationen mehr aufgetreten und es waren seither keine stationären Behandlungen erforderlich. Diese Beobachtungen im klinischen Alltag stellen einen wesentlichen Fortschritt in der Behandlung und damit einen erheblichen Zusatznutzen für Patienten auch mit diesen Genotypen dar.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Keating D, Marigowda G, Burr L, Daines C, Mall MA, McKone EF, Ramsey BW, Rowe SM, Sass LA, Tullis E, McKee CM, Moskowitz SM, Robertson S, Savage J, Simard C, Van Goor F, Waltz D, Xuan F, Young T, Taylor-Cousar JL; VX16-445-001 Study Group. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two *Phe508del* Alleles. *N Engl J Med*. 2018 Oct 25;379(17):1612-1620. doi: 10.1056/NEJMoa1807120. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30334692; PMCID: PMC6289290.
2. Mall MA, Mayer-Hamblett N, Rowe SM. Cystic Fibrosis: Emergence of Highly Effective Targeted Therapeutics and Potential Clinical Implications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 15;201(10):1193-1208. doi: 10.1164/rccm.201910-1943SO. PMID: 31860331; PMCID: PMC7233349.
3. Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F, Marigowda G, McKee CM, Moskowitz SM, Nair N, Savage J, Simard C, Tian S, Waltz D, Xuan F, Rowe SM, Jain R; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single *Phe508del* Allele. *N Engl J Med*. 2019 Nov 7;381(19):1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31697873; PMCID: PMC7282384.
4. Griese M, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, Polineni D, Quon BS, Ringshausen FC, Taylor-Cousar JL, Withers NJ, Moskowitz SM, Daines CL. Safety and Efficacy of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor for 24 Weeks or Longer in People with Cystic Fibrosis and One or More *F508del* Alleles: Interim Results of an Open-Label Phase 3 Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Feb 1;203(3):381-385. doi: 10.1164/rccm.202008-3176LE. PMID: 32969708; PMCID: PMC8020728.
5. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, McBennett KA, McKone EF, Ramsey BW, Sutharsan S, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Ahluwalia N, Jun LS, Moskowitz SM, Prieto-Centurion V, Tian S, Waltz D, Xuan F, Zhang Y, Rowe SM, Polineni D; VX18-445-104 Study Group. Triple Therapy for Cystic Fibrosis *Phe508del*-Gating and -Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):815-825. doi: 10.1056/NEJMoa2100665. PMID: 34437784.
6. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, Burgel PR, Tullis E, Castañõs C, Castellani C, Byrnes CA, Cathcart F, Chotirmall SH, Cosgriff R, Eichler I, Fajac I, Goss CH, Dřevínek P, Farrell PM, Gravelle AM, Havermans T, Mayer-Hamblett N, Kashirskaya N, Kerem E, Mathew JL, McKone EF, Naehrlich L, Nasr SZ, Oates GR, O'Neill C, Pypops U, Raraigh KS, Rowe SM, Southern KW, Sivam S, Stephenson AL, Zampoli M, Ratjen F. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med*. 2020 Jan;8(1):65-124. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6. Epub 2019 Sep 27. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2019 Dec;7(12):e40. PMID: 31570318.

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

Datum	22.9.2021
Stellungnahme zu	Ivacaftor (Kalydeco)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. September 2021 eine Nutzenbewertung des IQWiG zu Ivacaftor (Kalydeco) von Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH veröffentlicht.</p> <p>Ivacaftor ist in neuen Anwendungsgebieten zugelassen im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und</p> <p>(A) auf dem zweiten Allel eine Gating-Mutation (inkl. der R117H-Mutation) tragen,</p> <p>(B) auf dem zweiten Allel eine Restfunktions-Mutation tragen,</p> <p>(C) auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist ("andere Mutationen").</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für die o. g. Anwendungsgebiete jeweils die folgenden Therapien fest:</p> <p>(A) Ivacaftor</p> <p>(B) Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor</p> <p>(C) Best Supportive Care</p> <p>In allen drei Nutzenbewertungen sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die für (A) und (B) vorgelegte Studie VX18-445-104</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurde aufgrund der unzureichenden Dauer nicht berücksichtigt. Aufgrund der Seltenheit der zu untersuchenden Mutationen und der Betroffenheit von Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die Studie jedoch im Anhang der IQWiG-Bewertung ergänzend dargestellt.</p> <p>Für (C) folgt das IQWiG nicht der Übertragung des Zusatznutzens.</p> <p>Der Hersteller beansprucht für die Anwendungsgebiete (A) und (B) einen beträchtlich und für (C) einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Zur symptomatischen Therapie der CF sind folgende Arzneimittel zugelassen:</p> <p>Aztreonam, Carbocistein<sup>6</sup>, Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa, Levofloxacin<sup>7</sup>, Meronem, Mannitol, Pankreatin, Tobramycin.</p>

<sup>6</sup>derzeit außer Vertrieb

<sup>7</sup>Nur für erwachsene Patienten mit CF zugelassen

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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.</p>	<p>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.</p> <p>zu 3. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen)“ liegen keine Beschlüsse vor.</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist („andere Mutationen“) gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Für Patientinnen und Patienten mit CF ab 12 Jahren stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur symptomatischen Therapie zur Verfügung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Ceftazidin, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion und Physiotherapie. Bei CF erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC).</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p>
<p><b>Die bestverfügbare Evidenz sollte berücksichtigt werden</b></p> <p>Der Hersteller legt für Bewertung die Ergebnisse aus der o. g. Zulassungsstudie VX18-445-104 sowie einen Evidenztransfer vor. Nach Auffassung des vfa sollte der G-BA für diese seltene Erkrankung mit einer besonderen Therapiesituation die bestverfügbare Evidenz aus der Studie VX18-445-104 für die Anwendungsgebiete (A) und (B) sowie den Evidenztransfer für das Anwendungsgebiet (C) anerkennen.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX für die Behandlung von Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation aufweisen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen), wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studiendaten vorgelegt.</p> <p>Auch wenn die Zulassung für das vorliegende Anwendungsgebiet von der EMA auf Basis der Berücksichtigung von Daten von Personen ≥ 12 Jahre mit heterozygoter F508del-Mutation und MF-Mutation (Studien 102 und</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>105) und Personen <math>\geq 12</math> Jahre mit heterozygoter F508del-Mutation und Residualfunktionsmutation/ Gating-Mutation (Studie 104) und Personen <math>\geq 12</math> Jahre mit homozygoter F508del-Mutation (Studie 103) sowie unter der Annahme, dass die Funktionalität der Chlorid-Kanäle hauptsächlich über den großen Effekt auf die F508del-Mutation im CFTR-Gen moduliert wird, erfolgt ist, kann im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren keine Übertragung eines Zusatznutzens von Personen <math>\geq 12</math> Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen auf Personen <math>\geq 12</math> Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine andere/unbekannte Mutation aufweisen erfolgen, da nicht alle Voraussetzungen erfüllt sind, die eine Anerkennung eines Zusatznutzens auf der Grundlage der Ergebnisse der Personen ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine Minimalfunktions-Mutation aufweisen, rechtfertigen würden.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für das zu bewertende vorliegende Anwendungsgebiet keine Studien oder sonstige Informationen zum Verlauf der Erkrankung unter BSC vor. Zudem legt er nicht ausreichend dar, inwieweit Personen ab 12 Jahren mit heterozygoter F508del-Mutation, die unterschiedliche Mutationen auf dem zweiten Allel aufweisen, hinsichtlich ihres Krankheitsbildes miteinander vergleichbar sind.</p> <p>Eine Übertragung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX von der Population <math>\geq 12</math> Jahre mit heterozygoter F508del-Mutation und MF-Mutation auf die Population <math>\geq 12</math> Jahre mit heterozygoter F508del-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mutation und einer anderen/unbekannten Mutation ist aufgrund der nicht ausreichend sicheren Vergleichbarkeit der Pathophysiologie sowie fehlender Daten für die zu bewertende Patientenpopulation nicht gerechtfertigt.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Ein Zusatznutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX, des progredienten Verlaufs der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine unbekannte/andere Mutation aufweisen, eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

**5.8 Stellungnahme der PD Dr. Carsten Schwarz für die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. (AGAM) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)**

Datum	22.09.2021
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Kalydeco und Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Bei F508del/Gating, F508del/RF, F508del/andere Mutation
Stellungnahme von	PD Dr. Carsten Schwarz für die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. (AGAM) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Carsten Schwarz für die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. (AGAM) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die cystische Fibrose (CF) ist eine angeborene bis dato unheilbare Krankheit. Vor allem bronchopulmonale Infekte und eine ausgeprägte Inflammation in der Lunge führen zu einer Progredienz der Lungenmanifestation und stellt die häufigste Todesursache der CF dar. Bis vor kurzem gab es nur rein symptomatische Therapien, die das Fortschreiten der Multiorgankrankheit verlangsamt hat. Mit den sogenannten CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) -Modulatortherapien (Ivacaftor, Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor mit Ivacaftor sowie Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor mit Ivacaftor) stehen Medikamente zur Verfügung, die einen kausalen Ansatz in der Therapie verfolgen. Die bereits über 2000 bekannten Mutationen lassen sich in sechs Klassen unterteilen, weshalb nicht eine CFTR-Modulatortherapie für alle Patienten gleichermaßen zur Verfügung steht respektive wirkt. Dies muss bei der Beurteilung der Zulassungsstudien, die im Weiteren diskutiert werden, auch berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Zunächst ist bei einer Nutzenbewertung vor allem der Mensch, in diesem Falle der Patient mit Mukoviszidose, im Vordergrund stehend. Die Abbildung der Prognose für diese Menschen ist ein wichtiger Bestandteil dieser Bewertung. Aufgrund der prognoselimitierenden Lungenmanifestation liegt es nahe, einen Parameter zu verwenden, der diese Prognose widerspiegelt. Ein etablierter Biomarker für die Bewertung ist deshalb die Feststellung der Progredienz der Lungenbeteiligung bei CF durch die FEV1 der Lungenfunktion (1,2), die</p>	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Carsten Schwarz für die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. (AGAM) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>auch als Verlaufsparemeter allgemein und zur Beurteilung von klinischen Interventionen verwendet wird (3).</p> <p>Aus diesem Grund ist es prinzipiell von Wichtigkeit bei Therapiestudien diesen Endpunkt zu berücksichtigen, was dazu führt, dass die meisten Studien bei CF die FEV1 als primären Endpunkt wählen (4,5).</p>	
<p>Bezogen auf sind folgende Aspekt in Bezug auf einen Zusatznutzen aus klinischer Sicht eines Behandlers von signifikanter Bedeutung:</p>	
<p>Alle Anwendungsgebiete, insbesondere A (F/MF) &amp; E(F/andere): eine Mutation ist hinreichend für die klinische Verbesserung durch(6).</p>	
<p><b>Anwendungsgebiet A</b>            IVA/TEZ/ELX versus Placebo für 24 Wochen            FEV1 + 14,3 Prozentpunkte            BMI +1,04 kg/m<sup>2</sup>            CFQ-R + 20,2 Prozentpunkte            Schweißchloridgehalt -41,8 mmol/l            Reduktion pulmonaler Exacerbationen -63%</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>Nebenwirkungen/Verträglichkeit:            Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 28 Patienten (13,9%) IVA/TEZ/ELX-Gruppe und 42 Patienten (20,9%) in der Placebo-Gruppe auf<sup>6</sup></p>	

Stellungnehmer: PD Dr. Carsten Schwarz für die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. (AGAM) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1% der Patienten brachen die Behandlung mit IVA/TEZ/ELX aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab; kein Patient in der Placebo-Gruppe <sup>6</sup>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Carsten Schwarz für die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. (AGAM) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Anwendungsgebiet C (F/Gating): IVA/TEZ/ELX zeigte vs. IVA über 8 Wochen signifikante und klinisch relevante Verbesserungen in patientenrelevanten Endpunkten und war im Allgemeinen gut verträglich (Studie 445-104)8,9</b></p> <p>Verbesserung vs. IVA bis Woche 81:            o Lungenfunktion (ppFEV1): 5,8 Prozentpunkte            o CFQ-R resp. Domäne: + 8,9 Punkte            o Schweißchlorid: – _20,0 mmol/L            • _Die Sicherheitsdaten der Studie 445-104 stimmten mit den in Studie 445-102 beobachteten Sicherheitsdaten überein8,9</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
	<p><b>Verträglichkeit/Nebenwirkungen:</b>            Die Sicherheitsdaten der Studie 445-104 stimmten mit den in Studie 445-102 beobachteten Sicherheitsdaten überein8,9</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. Carsten Schwarz für die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. (AGAM) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet D  <b>IVA/TEZA/ELX zeigt versus TEZ/IVA über 8 Wochen signifikante und klein isch relevante Verbesserungen in patientenrelevanten Endpunkten und war im Allgemeinen gut verträglich (Studie 445-104)8,9</b></p> <p>Verbesserung vs. TEZ/IVA bis Woche 81:  Lungenfunktion (ppFEV1): 2,0 Prozentpunkte  CFQ-R resp. Domäne: + 8,5 Punkte  Schweißchlorid: – _24,8 mmol/L</p> <p>Die Sicherheitsdaten der Studie 445-104 stimmten mit den in Studie 445-102 beobachteten Sicherheitsdaten überein8,9</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
	<p><b>Patienten relevante Endpunkte:  Die Beurteilung der FEV1 ist ein Faktor zur Einschätzung des klinischen Zustandes eines Patienten mit CF.</b></p> <p>Primärer Endpunkt in klinischen (Zulassungs-) Studien bei CF:  • _Einschätzung des klinischen Verlaufs sowie des Erfolgs einer Intervention, bspw. Antibiotikatherapie in der klinischen Praxis basiert standardmäßig auf ppFEV1, 11-14</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA + IVA/TEZ/ELX). Ivacaftor (Handelsname: Kalydeco) wurde als Orphan Drug zugelassen, hat jedoch die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Carsten Schwarz für die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. (AGAM) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Erhalt der FEV1 ist Therapieziel bei der Behandlung von Patienten mit CF</b> Positive Korrelation von Lungenfunktion (ppFEV1) und Lebensqualität (CFQ-R)<sup>1,2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• _Verringerung der Lungenfunktion wird generell für Definition des Schweregrads der Erkrankung herangezogen; schwere Lungenerkrankung bei &lt; 40 % FEV1</li> <li>• _Abfall der Lungenfunktion unter Grenzwert (30 %) wichtiges Kriterium für Listung zur Lungentransplantation, 15-18</li> </ul>	<p>Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen)“.</p>
	<p><b>Häufigste Todesursache bei Patienten mit CF ist Lungenversagen</b></p> <p>In Deutschland haben ca. 70 % aller Todesfälle bei CF-Patienten kardiopulmonale Ursache</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p>
	<p><b>Geringere Schweißchloridkonzentration bei Patienten mit CF ist mit Überlebensvorteilen assoziiert</b></p> <p>Registeranalyse USA zeigen Überlebensvorteile bei Pat. Mit geringeren Konzentration an Schweißchlorid.</p>	<p>Ein Zusatznutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX, des progridienten</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Carsten Schwarz für die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. (AGAM) und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Für respiratorische Domänen des CFQ-R existiert eine validierte MID (Minimal important difference) von 4 Punkten</b></p> <p>MID von 4 Punkten wurde mithilfe patientenberichteter Anker abgeleitet und validiert (Global Rating-of-Change Questionnaire, GRCQ)</p> <p>Nur für die respiratorische Domäne ist MID bestimmt worden.<sup>21</sup></p>	<p>Verlaufs der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elxacaftor für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine unbekannte/andere Mutation aufweisen, eine relevante Therapieoption darstellen.</p>

## Literaturverzeichnis

- (1) Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation 2017 annual data report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2018 <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
- (2) ECFSPR Annual Report 2016, Orenti A, Zolin A, Naehrlich L, van Rens J et al, 2018.
- (3) Sanders, D.B., et al., Return of FEV1 after pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulm* 2010. 45(2): p. 127-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20054859>
- (4) Szczesniak, R., et al., Use of FEV1 in cystic fibrosis epidemiologic studies and clinical trials: A statistical perspective for the clinical researcher. *J Cyst Fibros*, 2017. 16(3): p. 318-326. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28117136>
- (5) CHMP – Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis_en.pdf)
- (6) Middleton, P.G., et al., Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019 Nov 7;381(19):1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639. Epub 2019 Oct 31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31697873/>
- (7) Majoor, C., et al., Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) triple combination therapy on health-related quality of life (HRQoL) in people with cystic fibrosis (pwCF) homozygous for F508del (F/F): results from a Phase 3 clinical study [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(20\)30268-X/pdf](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(20)30268-X/pdf)
- (8) Barry, P.J., et al., Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del – Gating and –Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):815-825. doi:10.1056/NEJMoa2100 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34437784/>
- (9) Kaftrio Fachinformation, Stand April 2021 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kaftrio-product-information_de.pdf)
- (10) Szczesniak, R., et al., Use of FEV1 in cystic fibrosis epidemiologic studies and clinical trials: A statistical perspective for the clinical researcher. *J Cyst Fibros*, 2017. 16(3): p. 318-326. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28117136>
- (11) CHMP – Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis_en.pdf)
- (12) Collaco, J.M., et al., Location and duration of treatment of cystic fibrosis respiratory exacerbations do not affect outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. 182(9): p. 1137-43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20581166>
- (13) Sanders, D.B., et al., Return of FEV1 after pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulm* 2010. 45(2): p. 127-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20054859>

- (14) Sanders, D.B., et al., Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations (STOP) study: Observations at the initiation of intravenous antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Cyst Fibros*, 2017. 16(5): p. 592-599.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28460885>
- (15) Gee, L., et al., Associations between clinical variables and quality of life in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2005. 4(1): p. 59-66.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15752683>
- (16) Riekert, K.A., et al., The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest*, 2007. 132(1): p. 231-7.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17625085>
- (17) Kerem, E., et al., Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *Eur Respir J*, 2014. 43(1): p. 125-33.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598952>
- (18) Weill, D., et al., A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 2015. 34(1): p. 1-15.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25085497>
- (19) Deutsches Mukoviszidose-Register Berichtsband 2018  
[https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband\\_2018.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf)
- (20) McKone, E.F., et al. Association of sweat chloride concentration at time of diagnosis and CFTR genotype with mortality and cystic fibrosis phenotype. *J Cyst Fibros*. 2015 Sep;14(5):580-6. doi: 10.1016/j.jcf.2015.01.005. Epub 2015 Feb 3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25660278/>
- (21) Quittner, A.L., et al. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Chest*. 2009 Jun;135(6):1610-1618. doi: 10.1378/chest.08-1190. Epub 2009 May 15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19447923/>

## 5.9 Stellungnahme von Universitätsmedizin Essen- Dr. S. Sutharsan

Datum	<< 21.09.2021 >>
Stellungnahme zu	<< Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor- D-685, D-686, D-687, D-688, D-689, D690->>
Stellungnahme von	<< Universitätsmedizin Essen- Dr. S. Sutharsan >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Universitätsmedizin Essen- Dr. S. Sutharsan

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kaftrio/Kalydeco hat eine ähnliche gute Verträglichkeit wie Symkevi/Kalydeco. Die Behandlung mit ELX/TEZ/IVA über vier(F/F) und 24 Wochen(F/F und F/MF) sowie über 8 Wochen vs IVA oder TEZ/IVA (Gating/RF) führte zu anhaltenden, klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserungen der lungenbezogenen Lebensqualität, der Lungenfunktion und des Schweißchlorids im Vergleich zu TEZ/IVA bei pwCF mit dem F/MF, und F/F und F/G oder RF-F/Genotyp im Alter von &gt;12 Jahren<sup>1,2,3,4,5,16</sup>.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Dreifachbehandlung mit Kaftrio zeigt sich im Vergleich zu der dualen Therapie (Symkevi/Kalydeco) oder Monotherapie Kalydeco erheblich besser. Vor allem erreichen viele Patienten eine Schweißchloridkonzentration unter 60mmol/l und/oder <b>30mmol/l, welche als Grenzwert für den Ausschluss einer Mukoviszidose dient.</b> Die Bestimmung der Schweißchloridkonzentration ist diagnostisches Kriterium bei CF; Werte <math>\geq 60</math> mmol/l führen zur Diagnose der CF.</p> <p>Hierbei spiegelt sich die zusätzliche additive Therapie von Kaftrio bei F/Gating und F/RF wieder. Der Schweißtest ist Indikator für das Ansprechen der Tripeltherapie. Es wird hiermit ein neues Benchmarking gesetzt.<sup>16</sup></p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA + IVA/TEZ/ELX). Ivacaftor (Handelsname: Kalydeco) wurde als Orphan Drug zugelassen, hat jedoch die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.</p> <p>Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen)“.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Universitätsmedizin Essen- Dr. S. Sutharsan

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Ein Zusatznutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX, des progredienten Verlaufs der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine unbekannte/andere Mutation aufweisen, eine relevante Therapieoption darstellen.</p>
<p>Seit zirka vier Jahren 23 Patienten in den klinischen Studien mit der Triplekombination mit der Mutation F508/F508, F508/MF (Minimal Function Mutation), F/G und F/RFG betreut. Klinisch bedeutsam war vor allem das Fehlen der Hustensymptomatik, Gewichtszunahme, Verbesserung der Lungenfunktion sowie vor allem die Reduktion der Zahl der i.v.-Antibiotika und damit die Zahl der stationären Aufenthalte, welche später dann im NJEM und im Lancet sowie auf der DMT 2020 publiziert wurden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Universitätsmedizin Essen- Dr. S. Sutharsan

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die erhebliche Reduzierung des erhöhten Schweißtestes zeigt sowohl bei Patienten mit F508/F508 als auch bei Patienten mit F508/MF ein Ansprechen der Tripleltherapie, damit liegt eine hocheffektive Therapie. Selten hat eine Therapie bei den Patienten eine Zufriedenheit und klinische Spürbarkeit verursacht. Die Patientenzufriedenheit spricht mehr als die veröffentlichten Ergebnisse. Diese Therapie wird den Verlauf der Mukoviszidose nachhaltig positiv verändern.<sup>1,3,4,16</sup></p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Universitätsmedizin Essen- Dr. S. Sutharsan

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
D-685, D-687  Seite 4	<p>Anmerkung: Unzureichende Studiendauer</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es stimmt, dass nur die Studiendauer acht Wochen beträgt. Tatsächlich lässt sich der Effekt nach 4 Wochen feststellen. Die eingetretene Verbesserung ist hinsichtlich FEV1, CFQ-R, Schweißtest in der Regel konsistent. Es kann auch ohne die 24 Wochen ein Zusatznutzen belegt werden.</p> <p>IVA/TEZ/ELX zeigte vs. TEZ/IVA und IVA über 8 Wochen signifikante und klinisch relevante Verbesserungen in patientenrelevanten Endpunkten und war im Allgemeinen gut verträglich. Das Ansprechen in der Schweißchloridkonzentration gibt daher einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor + Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit belegt, da mehr als 50% der Patienten keine Mukoviszidose nicht mehr nachweisbar ist. Diese neuen Daten geben das Potential bereits bei frühen Einsatz den Progress der Erkrankung zu verhindern.<sup>16</sup></p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (IVA + IVA/TEZ/ELX). Ivacaftor (Handelsname: Kalydeco) wurde als Orphan Drug zugelassen, hat jedoch die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.</p> <p>Der vorliegende Beschluss bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor-Tabletten zur Behandlung von Personen ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation tragen, die keine Minimalfunktions-, keine Gating (inkl. R117H)- und keine Restfunktions-Mutation ist oder bei denen die Mutation auf dem zweiten Allel unbekannt ist (andere Mutationen)“.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care bestimmt.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die</p>

Stellungnehmer: Universitätsmedizin Essen- Dr. S. Sutharsan

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>D-689</p> <p>Tatsächlich ist bisher keine Studie durchgeführt. In den USA ist von der FDA für Kaftrio/Kalydeco bereits im 2019 das Label F508/Any zugelassen worden. Es ist vom Grundprinzip ausgegangen, dass F508 für den Wirkmechanismus bedeutsam ist und daher die zweite Mutation nicht die Rolle spielt. Gerade bei F508/MF oder einer anderen zweiten beliebigen Mutation als Gating/RF. Das Prinzip besteht darin, dass zwei Korrektoren an unterschiedlichen Stellen des F508-CFTR-Proteins andocken und diese damit stabilisieren. Damit erfolgte die Korrektur zur Zelloberfläche (Korrektoren). Wenn diese korrigierten Kanäle an der Zellmembran eingebaut sind, erfolgt durch den CFTR-Potentiator Kalydeco eine Verbesserung der Öffnungswahrscheinlichkeit des Chlorid-Kanals. Dieses Grundprinzip findet im Prinzip bei allen F508/beliebige zweite Mutation statt. <sup>1,3,4,7,16</sup></p>	<p>Bewertung des Zusatznutzens von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>Ein Zusatznutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p> <p>Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz zum medizinischen Nutzen von IVA + IVA/TEZ/ELX, des progredienten Verlaufs der Erkrankung und den Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften zur aktuellen Versorgungsrealität kann Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem 2. Allel eine unbekannte/andere Mutation aufweisen, eine relevante Therapieoption darstellen.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Klinisch Erfahrung zeigt bisher im real-world-setting ein sehr gutes Ansprechen hinsichtlich Lungenfunktion, Schweißchloridkonzentration, CFQ-R, 6-Minutengehtest, Sputummenge und Hustensymptomatik sowie pulmonale Infekte.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Universitätsmedizin Essen- Dr. S. Sutharsan

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Verbesserung im klinischen Setting spiegeln die Ergebnisse der Studienergebnisse der F508/MF und F/F –Population wieder. Es lässt kein Unterschied feststellen. Die Sicherheit ist ebenso vergleichbar wie in den Studien berichtet. <sup>1,3,4,16</sup></p> <p>Die Patienten möchten nicht auf die eingeleitete Therapie mehr verzichten. Die Patienten können sich komplett auf ihren Beruf, Ausbildung sowie Schule konzentrieren.</p> <p>Diese Aussagen bestätigen eigentlich einen erheblichen Zusatznutzen. Natürlich liegen diese Daten noch nicht vor.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die eingetretene Verbesserung ist hinsichtlich FEV1, CFQ-R, Schweißtest in der Regel konsistent. Es kann auch ohne klinische Studie ein Zusatznutzen belegt werden, welche den von F/MF und F/F vergleichbar sind.</p>	

## Literaturverzeichnis

- [1] Middleton, P.G., et al., Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019 Nov 7;381(19):1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639. Epub 2019 Oct 31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31697873/>
- [2] Majoor, C., et al., Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ELX/TEZ/IVA) triple combination therapy on health-related quality of life (HRQoL) in people with cystic fibrosis (pwCF) homozygous for F508del (F/F): results from a Phase 3 clinical study [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(20\)30268-X/pdf](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(20)30268-X/pdf)
- [3] Sutharsan, S., et al., 24 Wochen-Wirksamkeit und –Sicherheit von ELX/TEZ/IVA bei Personen mit CF, die homozygot für F508DELCFTR sind: Eine randomisierte, kontrollierte Phase-3B-Studie. Präsentiert auf der Digitalen Deutschen Mukoviszidose-Tagung (DMT) 2020, 18.–21. November 2020 [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/dmt/dmt\\_2020\\_abstactband.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/dmt/dmt_2020_abstactband.pdf)
- [4] Heijerman, H.G.M., et al., Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Nov 23;394(10212):1940-1948. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32597-8. Epub 2019 Oct 31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31679946/>
- [5] Fajac, I., et al., Impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor triple combination therapy on health-related quality of life in people with cystic fibrosis heterozygous for F508del and a minimal function mutation: results from a Phase 3 clinical study [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(20\)30555-5/pdf](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(20)30555-5/pdf)
- [6] Szczesniak, R., et al., Use of FEV1 in cystic fibrosis epidemiologic studies and clinical trials: A statistical perspective for the clinical researcher. *J Cyst Fibros*, 2017. 16(3): p. 318-326. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28117136>
- [7] CHMP – Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientificguideline/guideline-clinical-development-medicinalproducts-treatment-cystic-fibrosis\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientificguideline/guideline-clinical-development-medicinalproducts-treatment-cystic-fibrosis_en.pdf)
- [8] Collaco, J.M., et al., Location and duration of treatment of cystic fibrosis respiratory exacerbations do not affect outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. 182(9): p. 1137-43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20581166>
- [9] Sanders, D.B., et al., Return of FEV1 after pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 2010. 45(2): p. 127-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20054859>
- [10] Sanders, D.B., et al., Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations (STOP) study: Observations at the initiation of intravenous antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Cyst Fibros*, 2017. 16(5): p. 592-599. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28460885>
- [11] Goss, C.H. and J.L. Burns, Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*, 2007. 62(4): p. 360-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17387214>
- [12] de Boer, K., et al., Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax*, 2011. 66(8): p. 680-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21680566>
- [13] Gee, L., et al., Associations between clinical variables and quality of life in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2005. 4(1): p. 59-66. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15752683>

[14] Riekert, K.A., et al., The association between depression, lung function, and health-related quality of life among adults with cystic fibrosis. *Chest*, 2007. 132(1): p. 231

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

[16] Barry, P.J., et al., Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del– Gating and –Residual Function Genotypes. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):815-825.  
doi:10.1056/NEJMoa2100665 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34437784/>

Farrell, P.M., et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Screened Populations. *J Pediatr*. 2017 Feb;181S:S33-S44.e2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28129810/>

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Ivacaftor**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. Oktober 2021

von 14:35 Uhr bis 15:30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Schmeding

Herr Dr. Bönisch

Herr Dr. Dr. Banik

Herr Petry

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

Herr Dr. Wilken

Frau Dr. Wöhling

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

Herr Straub

Frau Dr. Dietz

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

Herr Kahnert

Frau Dr. Kräss

Angemeldeter Teilnehmender der **Medizinischen Hochschule Hannover (MHH):**

Herr Prof. Dr. Tümmler

Angemeldete Teilnehmende der **Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie (GPP):**

Frau Dr. Hammermann

Angemeldeter Teilnehmender der **Charité Berlin:**

Herr Prof. Dr. Mall

Angemeldete Teilnehmende der **Klinik für Immunologie und Intensivmedizin mit Mukoviszidose-Zentrum, Charité Berlin:**

Frau PD Dr. Stahl

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

Herr PD Dr. Schwarz

Angemeldeter Teilnehmender der **Universitätsmedizin Essen (UME):**

Herr Dr. Sutharsan

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:35 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Zunächst einmal Entschuldigung für die Verspätung von fünf Minuten. Wir hatten heute Morgen schon vier Anhörungen, sind erst um zehn nach zwei mit der letzten fertig geworden und haben uns 25 Minuten Pause gegönnt. Ich begrüße Sie herzlich zu einem Anhörungsverfahren. Es sind im Prinzip sechs Verfahren, drei Spiegelverfahren. Es geht um die Dossiers 685 bis 690. Wir haben es mit den Wirkstoffen Ivacaftor plus Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor oder umgekehrt Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor plus Ivacaftor bei zystischer Fibrose zu tun: Anwendungsgebiet C, heterozygot F508del plus Gating-Mutation, Anwendungsgebiet D, heterozygot F508del plus RF-Mutation, und Anwendungsgebiet E, heterozygot F508del plus unbekannte/andere Mutation. Basis sind die Dossierbewertungen des IQWiG vom 30. August 2021. Dazu sind Stellungnahmen eingegangen vom pharmazeutischen Unternehmer, also von Vertex, von der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin – diese Stellungnahme wurde von Herrn Dr. Carsten Schwarz abgegeben –, von Frau Privatdozentin Dr. Miriam Stahl von der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose und von Frau Dr. Jutta Hammermann, Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie, sowie von klinischen Experten, namentlich von Herrn Professor Dr. Tümmler, Medizinische Hochschule Hannover, von Herrn Professor Dr. Mall, Charité Berlin, von Frau Dr. Poplawska, Universitätsmedizin Mainz, nur zum Anwendungsgebiet D, von Herrn Dr. Sutharsan von der Universitätsmedizin Essen, des Weiteren von BIO Deutschland e.V., vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller sowie von der Firma AbbVie zum Anwendungsgebiet E.

Ich muss, um die Formalien auf die Spitze zu treiben, die Anwesenheit feststellen, weil wir heute wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für Vertex Pharmaceuticals, sind zugeschaltet Frau Schmeding, Herr Dr. Bönisch, Herr Dr. Dr. Banik und Herr Petry, von der Medizinischen Hochschule Hannover Herr Professor Dr. Tümmler, für die Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie Frau Dr. Hammermann, von der Charité Berlin Herr Professor Dr. Mall, von der Klinik für Immunologie und Intensivmedizin mit Mukoviszidosezentrum, Charité Berlin, Frau Privatdozentin Dr. Stahl, von der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. Herr Privatdozent Dr. Schwarz, von der Universitätsmedizin Essen Herr Dr. Sutharsan, vom BPI Herr Dr. Wilken und Frau Dr. Wöhling, vom vfa Herr Dr. Rasch, vom BIO Deutschland Herr Kahnert und Frau Dr. Kräss sowie von AbbVie Herr Straub und Frau Dr. Dietz. Ist noch jemand da, der nicht als Stellungnehmer aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, in die Dossiers bzw. in die Dossierbewertungen einzuführen. Dann würden wir in die übliche Frage- und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte schön, Herr Petry.

**Herr Petry (Vertex):** Danke schön, Herr Professor Hecken. – Einen wunderschönen guten Tag! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einführenden Worte. Wir freuen uns, heute gemeinsam mit Ihnen erneut, zum zweiten Mal in diesem Jahr, über die Tripelkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor sprechen zu dürfen. Mein Name ist Dennis Petry. Ich bin bei Vertex im Market Access tätig und habe das Dossier für die Tripelkombination in der noch zu besprechenden Patientenpopulation verantwortet. Bevor wir inhaltlich starten, möchte ich Ihnen kurz die Kollegen an meiner Seite vorstellen bzw., dem derzeitigen Format geschuldet, sich diese selbst kurz vorstellen lassen. Dazu übergebe ich an Frau Schmeding.

**Frau Schmeding (Vertex):** Guten Tag noch einmal! Annette Schmeding ist mein Name. Ich leite bei Vertex die Abteilung Market Access. Ich übergebe das Wort an meinen Kollegen Dr. Bönisch.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Guten Tag! Clemens Bönisch ist mein Name. Ich bin Direktor in der Medizin in Deutschland und verantwortlich für die Tripelkombination. Ich gebe das Wort weiter an Norbert Banik.

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Noch einmal guten Tag! Norbert Banik von Winicker Norimed. Wir haben Vertex bei der Dossieraufstellung unterstützt. – Ich gebe zurück an Herrn Petry.

**Herr Petry (Vertex):** Danke schön, Herr Banik. – Die Tripelkombination Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor ist bereits seit ihrer ersten Zulassung im August 2020 ein Durchbruch in der Therapie der Mukoviszidose und hat das Leben der Patienten maßgeblich verbessert. Heute besprechen wir die Indikationserweiterung der Tripelkombination hin zu Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation. Mit dieser können noch mehr Patienten vom Wert der Therapie profitieren.

Die Mukoviszidose, oft auch zystische Fibrose genannt, abgekürzt CF, ist der Schwerpunkt von Vertex. Wir forschen seit über 20 Jahren mit dem Ziel, allen Betroffenen eine kausale Therapie, das heißt eine Therapie, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt, zu ermöglichen. Mit der erteilten Indikationserweiterung der Tripelkombination sind wir unserem Ziel einen deutlichen Schritt nähergekommen. Die Tripelkombination erlaubt die hocheffektive Behandlung von insgesamt 85 Prozent der Mukoviszidose-Patienten ab 12 Jahren in Deutschland.

Die zystische Fibrose ist eine angeborene, seltene und lebensverkürzende Erkrankung. Sie betrifft verschiedene Organe, doch immer ist die Lunge beteiligt. So ist die bei Weitem häufigste Todesursache die Lungenerkrankung. Acht von zehn der Betroffenen sterben hieran. Das mediane Sterbealter liegt in Deutschland bei lediglich 34 Jahren. Die Ursache der CF sind Mutationen, also Fehler im Erbgut, im sogenannten CFTR-Gen. Mit einem CFTR-Modulator ist es möglich, spezifisch durch die Mutation verursachte Fehler im CFTR-Protein zu korrigieren und damit die zugrunde liegende Krankheitsursache zu adressieren. Die Krankheitsprogression wird also durch die CFTR-Modulation gebremst.

Die Tripelkombination ist der vierte und gleichzeitig der bisher effektivste und für die meisten Patienten einsetzbare CFTR-Modulator. Sie ist seit September 2020 für Patienten ab 12 Jahren in Deutschland verfügbar. Zum damaligen Zeitpunkt wurde sie für Patienten zugelassen, die entweder homozygot für die F508del-Mutation sind oder die heterozygot für diese Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktionsmutation aufweisen. In beiden Populationen attestierte der G-BA im Februar dieses Jahres einen erheblichen Zusatznutzen. Die im April dieses Jahres erteilte Indikationserweiterung erlaubt die Behandlung von 85 Prozent der Mukoviszidose-Patienten ab 12 Jahren. Die Tripelkombination ist nun für alle Patienten ab 12 Jahren zugelassen, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, das bedeutet: unabhängig von der Mutation auf dem zweiten Allel. Patienten mit einer F508del-Mutation und einer sogenannten anderen oder unbekanntem Mutation auf dem zweiten Allel konnten bisher nur symptomatisch behandelt werden. Mit der Tripelkombination steht für diese Patienten zum ersten Mal eine hocheffektive, kausale Therapie zur Verfügung. Diesen Patienten wird nun das ermöglicht, was die schon mit der Tripelkombination behandelten Patienten erleben dürfen: ein weitgehend normales Leben.

Patienten mit einer Gating- oder Restfunktionsmutation haben zwar mit anderen CFTR-Modulatoren bereits hochwirksame Behandlungsoptionen. Aber auch in diesen zeigt die Tripelkombination eine weitere Verbesserung sowohl der Lungenfunktion als auch der Lebensqualität. Aufgrund des progressiven Charakters der Krankheit macht dies über die Jahre hinweg einen erheblichen Unterschied für die Patienten, langfristig betrachtet. Je früher die Therapie indiziert werden kann, desto besser.

Insgesamt gilt, das ausschlagende Kriterium für die Wirksamkeit der Tripelkombination ist das Vorliegen von mindestens einer F508del-Mutation. Somit ergibt sich der positive Behandlungseffekt unabhängig von der Mutation auf dem zweiten Allel. Die Tripelkombination bietet somit für Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation einen patientenrelevanten Zusatznutzen. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken, damit bin ich mit meiner Einführung am Ende und übergebe, wenn Sie gestatten, das Wort an meinen Kollegen Herrn Dr. Bönisch für die medizinischen Details.

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

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Heute geht es um die Erweiterung der Zulassung der Tripelkombination. Sie ist laut Fachinformation zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren zugelassen, die mindestens eine F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Die Behandlung ist damit einfacher geworden. Es kommt nur noch auf eine Mutation an: F508del.

Für einen Teil der Patienten bedeutet die Zulassungserweiterung die erste Option auf eine kausale Therapie: für die Patienten mit F508del- und anderer oder unbekannter Mutation. Diese Patientenpopulation erfüllt die Kriterien für einen Evidenztransfer von den Patienten mit F508del- und Minimalfunktionsmutation, für die bereits im Februar dieses Jahres ein erheblicher Zusatznutzen festgestellt wurde. Erstens. Sie haben die gleiche Erkrankung. Die Patienten in beiden Anwendungsgebieten haben die klinische Diagnose zystische Fibrose. Zweitens. Sie haben die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie. Die Tripelkombination ist für beide Patientenpopulationen der erste CFTR-Modulator. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist also in beiden Fällen Best Supportive Care. Drittens. Sie haben eine F508del-Mutation, die nun effektiv behandelt werden kann. Bei dieser Mutation hat das Fehlen einer einzigen Aminosäure dramatische Konsequenzen. Es kommt fast kein CFTR-Chloridkanal an der Zelloberfläche an, und das, was ankommt, ist defekt.

Die Tripelkombination behandelt ganz gezielt die F508del-Mutation. Zwei sogenannte Korrektoren, Elexacaftor und Tezacaftor, mit verschiedenen Bindestellen im CFTR-Protein erhöhen gemeinsam, synergistisch, die Menge an Chloridkanal an der Zelloberfläche. Der Potentiator Ivacaftor verbessert zusätzlich die Funktion dieser drei Wirkstoffe bei allen Patienten mit F508del-Mutation. F508del wird effektiv behandelt. Das bedeutet, dass die Evidenz von Patienten mit F508del- und Minimalfunktionsmutation auf die Patienten mit F508del- und anderer oder unbekannter Mutation übertragen werden kann und damit auch der erhebliche Zusatznutzen.

Für den anderen Teil der Patienten, für die Patienten mit Gating- oder Restfunktionsmutation auf dem zweiten Allel, ist die Tripelkombination eine Verbesserung der bereits verfügbaren hochwirksamen CFTR-Modulatoren. Das zeigen die klinischen Daten.

Ich möchte hier noch auf einen einzigen, ganz wichtigen Punkt eingehen. Was ist das Ziel der CFTR-Modulation? Das Ziel der CFTR-Modulation ist die Erhöhung der Aktivität des CFTR-Chloridkanals, und zwar in den Bereich von gesunden Genträgern, in den Bereich der gesunden Eltern von CF-Patienten. Dieses Ziel ist mit der Tripelkombination bei Patienten mit F508del- und Gating- oder Restfunktionsmutation erreicht.

Meine Damen und Herren, ich fasse zusammen. Die Tripelkombination bedeutet für die Patienten entweder die erste kausale Therapieoption oder die Verbesserung der bereits verfügbaren CFTR-Modulatoren. Das ist es auch, was wir von den Behandlern aus dem klinischen Alltag zurückgespielt bekommen. Patienten, die mit der Tripelkombination behandelt werden, verbessern sich objektiv klinisch und subjektiv. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Ich schaue in die Runde: Fragen? – Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Bitte schön, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage; vielleicht könnten Sie mir das noch einmal erläutern. Sie argumentieren in dem Dossier, beim Anwendungsgebiet E, also mit der

unbekannten Mutation auf dem zweiten Allel, komme es nur auf die Wirkung auf dem CFTR-Gen, also auf dem ersten, an. Warum haben Sie bei den anderen beiden Anwendungsgebieten Studien durchgeführt? Die Argumentation müsste die gleiche sein, oder nicht?

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

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Die Argumentation für das Anwendungsgebiet E basiert auf dem Übertrag von Patienten mit F508del- und Minimalfunktionsmutation, wo die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegt. Das ist der wesentliche Unterschied. Wir haben für die Patienten in den Anwendungsgebieten C und D andere zweckmäßige Vergleichstherapien, weil vor der Zulassung der Tripelkombination bereits CFTR-Modulatoren zugelassen waren. Für die Patienten im Anwendungsgebiet C mit F508del- und Gating-Mutation lag bereits Ivacaftor als Monotherapie vor, ein hocheffektiver CFTR-Modulator, der deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion und Lebensqualität gezeigt hat. Bei den Patienten im Anwendungsgebiet D hat Tezacaftor/Ivacaftor ebenfalls deutliche Verbesserungen der Lungenfunktion, der Lebensqualität usw. gezeigt.

Wir haben also unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien. Deswegen ist der Übertrag von Anwendungsgebiet A nicht möglich. Wir haben die klinischen Daten vorgelegt, die zeigen, dass bereits über den Behandlungszeitraum von acht Wochen deutliche Verbesserungen in der Lungenfunktion, in der Lebensqualität auftreten. Diese Verbesserungen sind in der offenen Verlängerungsstudie stabil, die wir mit der Stellungnahme eingereicht haben. Wir sehen diese Verbesserungen in den verschiedenen Parametern wie Lungenfunktion, Lebensqualität oder Reduktion des Schweißchlorids also über mindestens 24 Wochen.

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

**Frau Bickel:** Eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wurden die drei Anwendungsgebiete so zugelassen, oder wie lautet genau das Anwendungsgebiet der EMA?

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

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Das von der EMA zugelassene Gebiet lautet: Patienten mit zystischer Fibrose, die mindestens eine F508del-Mutation auf dem CFTR-Gen aufweisen. Die fünf Anwendungsgebiete, die wir insgesamt haben, ergeben sich daraus. Das waren F508del-mit Minimalfunktionsmutation und die homozygoten Patienten, für die bereits der erhebliche Zusatznutzen festgestellt wurde. Dann kamen für die noch verbleibende Anzahl von Patienten mit mindestens einer F508del-Mutation die drei Anwendungsgebiete hinzu, um die es heute geht, also die mit Gating-, Restfunktionsmutation oder anderer sowie unbekannter Mutation. Das ergibt sich alles aus der sehr einfachen Indikation: Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren mit mindestens einer F508del-Mutation.

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

**Frau Bickel:** Das heißt, die Aufteilung mit den drei verschiedenen Anwendungsgebieten hatte der G-BA aufgrund der Studienlage vorgenommen.

An die Kliniker hätte ich die Frage: Wie sehen Sie das? Sind die Ergebnisse der Patienten mit heterozygoter F508del-Mutation plus der Minimalfunktionsmutation auf die Patienten zu übertragen, die auf dem zweiten Allel entweder eine unbekannt Mutation oder eine solche tragen, die wenig bekannt ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Herr Professor Tümmler hat sich gemeldet. Herr Tümmler, bitte.

**Herr Prof. Dr. Tümmler (MHH):** Wir wissen mittlerweile, dass ein Delta-F508-Allel ausreicht, um eine hochsignifikante klinische Besserung zu bekommen. Das zweite Allel hat mindestens gleich viel oder mehr Funktion als ein Minimalfunktionsallel, was in der Studie 104 adressiert worden ist, was Thema der letzten G-BA-Sitzung zur Tripeltherapie war. Es könnte nur der Fall

sein, dass eine zweite Mutation den Effekt der ersten Mutation Delta-F508 konterkariert. Wir selber haben in den letzten 20 Jahren den Basisdefekt einer Unzahl von Genotypen untersucht und haben den Fall des sogenannten Antagonismus von zwei Allelen nie beobachtet. Man kann daher von additiven Effekten ausgehen, weil das Protein als Monomer arbeitet. Somit konterkarieren die beiden Allele nicht miteinander. Das war die Argumentation von Herrn Bönisch. Wenn ich nur ein Delta-F508del-Allel habe und eine zweite Mutation kenne, ist davon auszugehen, dass die eine Mutation ausreicht. Vielleicht für Sie noch die Information: Warum ist nicht von allen Patienten das zweite Allel bekannt? Das liegt zum einen daran, dass viele Patienten im Erwachsenenalter seit vielen Jahrzehnten behandelt werden und die Kliniker nicht von allen Patienten die beiden Mutationen bestimmt haben. Das Zweite. Wir kennen zwar mittlerweile 2.000 Sequenzvarianten im Gen, aber wir finden immer weitere, weil bisher die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik und die medizinische Genetik nur fordern, dass die kodierenden Sequenzen im CFTR-Gen analysiert werden. Aus den letzten zwei Jahren wissen wir mittlerweile, dass viele krankheitsauslösende Mutationen im nicht kodierenden Bereich des großen Gens sitzen, und die kristallisieren sich erst jetzt heraus. Im Augenblick ist es so, dass nur in Frankreich und in London diese Analytik gemacht wird – in Deutschland wird sie nicht angeboten –, die sogenannten Deep Intronic Mutations zu sehen. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Tümmler. – Herr Dr. Sutharsan, bitte.

**Herr Dr. Sutharsan (UME):** Sehr geehrter Herr Hecken, vielen Dank für die Möglichkeit zu sprechen. – Ich würde Professor Tümmler zustimmen. Wir sehen es jetzt auch in der Klinik, nachdem die Zulassung seit Mai, wie ich glaube, besteht, dass man die Studien und die Ergebnisse beim F508del heterozygot mit der Minimal Function auf die anderen F508del- und andere oder keine zweite Mutation übertragen kann. Wir haben einige Patienten, die nicht zu der Zulassungsindikation am Anfang gezählt haben, jetzt eingestellt. Wir sehen ähnliche Effekte hinsichtlich der Lungenfunktion, Schweißchloridtestung, aber auch der Leistungsfähigkeit. Somit spiegelt sich das, was Herr Bönisch vorgetragen und Herr Tümmler ergänzt hat, in der Klinik in der Lebensqualität und in Funktionsparametern wider.

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

**Frau Bickel:** Gut, es ist eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie. Aber müsste man das, was wir bei den Erwachsenen gesehen haben, nicht auf die anderen übertragen können? Das leuchtet mir immer noch nicht ein. Wir haben bei den Erwachsenen mit einer Minimalfunktion einen erheblichen Zusatznutzen gesehen. Müsste man das nicht auf die mit einer Restfunktion oder einer Gating-Mutation übertragen können, unabhängig davon, ob wir eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie haben? So richtig leuchtet mir das noch nicht ein. Gilt das nur für die unbekanntes Mutationen, oder müsste man das nicht auf alle übertragen können?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Herr Bönisch und Frau Schmeding haben sich gemeldet. Herr Bönisch, bitte.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Zunächst vielleicht noch ein wichtiger Punkt zu dem Anwendungsgebiet E, zusätzlich zu den Erfahrungen, die von den Klinikern geäußert worden sind. Wir haben mit der Stellungnahme weitere Evidenz für diese Patienten eingebracht, nämlich aus dem US-Register, wo die einfache Indikation mit einem F508del-Allel bereits länger verfügbar war. Da haben wir Daten, die wirklich langfristig sind. Ein Jahr lang wurden Patienten angeschaut, die F508del- und eine andere oder unbekanntes Mutation haben. Wir sehen ganz klar, dass sich über diesen Zeitraum die Lungenfunktion deutlich verbessert. Wir haben im Rahmen der Stellungnahme Evidenz aus dem Register, aus dem Behandlungsalltag nachgereicht.

Zu der Frage der Übertragbarkeit. Es ist richtig, dass, wenn wir die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie hätten, wir davon ausgehen würden, dass die additiven Effekte für Gating- und Restfunktionsmutationspatienten gelten. Wir würden auch hier sagen: erheblicher

Zusatznutzen für die Anwendungsgebiete C und D gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care. Wir haben aber schon zugelassene CFTR-Modulatoren, die deutliche Verbesserungen zeigen, beispielsweise Ivacaftor als Monotherapie bei Gating-Patienten. Das sind 10 Prozentpunkte Verbesserung in der Lungenfunktion. Mit der Tripelkombination sind zusätzlich 6 Prozentpunkte Verbesserung dazugekommen. Sie sehen, das ist konsistent mit der Idee, dass, wenn ich mindestens ein F508del-Allel behandle, ich die effektive Therapie habe. Die Übertragbarkeit scheitert in diesem Fall daran, dass wir andere zweckmäßige Vergleichstherapien haben.

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

**Frau Schmeding (Vertex):** Meine Meldung hat sich insofern erledigt, als Herr Bönisch die Ausführung gebracht hat. Die Datenlage gerade für die Anwendungsgebiete bei Gating- und Restfunktionsmutation bestätigt gerade den inkrementellen Effekt über die bereits hochwirksamen CFTR-Modulatoren. Dagegen ist bei Patienten mit F- und anderen Mutationen der Effekt gegenüber Best Supportive Care, der von der Minimalfunktionsmutation übertragen wird.

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

**Herr Dr. Dr. Banik (Vertex):** Ich wollte noch ergänzen, um vielleicht die letzten Zweifel bei Frau Bickel auszuräumen, wenn das möglich wäre. Man darf nicht vergessen, dass die Studie 104 eine Run-in-, eine Wash-in-Periode hatte, in der alle Patienten bereits mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorbehandelt waren und darüber hinaus teilweise schon vor der Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt waren. Insofern könnte man sich fragen: Wenn man den Effekt nicht sieht, müsste man ihn in dem Arm der Dreifachkombination sehen. Aber das kann man in der Studie wegen der bestehenden Vorbehandlung bzw. Run-in-Phase nicht. Das ist vielleicht wichtig zum Verständnis, warum die Effekte nur zusätzlich auf die bestehende zweckmäßige Vergleichstherapie zu sehen sind.

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

**Frau Bickel:** Planen Sie längere Studiendauern für die RF-Mutation und die Gating-Mutation? Es liegen nur Daten aus einer 8-Wochen-Studie vor.

Die zweite Frage an den pU lautet: Planen Sie eine Zulassungserweiterung für Ivacaftor für die unbekanntenen Mutationen? Denn da müsste das Gleiche gelten, wie Sie jetzt das Postulat für die Dreierkombination aufgestellt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal Herr Bönisch, bitte.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Zum ersten Teil der Frage, längere Studiendauer bei den Patienten mit Gating- oder Restfunktionsmutation. Die vergleichende Evidenz über acht Wochen haben wir vorgelegt. Was noch weiterläuft, ist die offene Verlängerungsstudie, die sogar mehrere Jahre läuft; sie ist auf 144 Wochen verlängert worden. Somit werden wir Langfristdaten über drei Jahre haben. Wir sehen, was wir in der Stellungnahme eingereicht haben: Die 8-Wochen-Effekte bleiben in der Interimsanalyse über weitere 24 Wochen konstant. Somit kann man davon ausgehen, dass das langfristig weiter so läuft. Das entspricht auch der Erfahrung, die generell mit CFTR-Modulatoren gemacht worden ist. Die Effekte treten sehr schnell ein in der Verringerung des Schweißchlorids, Verbesserung der Lebensqualität, Verbesserung der Lungenfunktion und sind langfristig stabil. Das haben wir bei den Studien gesehen, die länger vergleichende Evidenz generiert haben. Beispielsweise hatten wir für die homozygoten Patienten zunächst eine 4-Wochen-Studie und dann eine 24-Wochen-Studie. Die Effekte der 4-Wochen-Studie sind in der 24-Wochen-Studie bestätigt worden. Es sind keine längeren vergleichenden Analysen geplant.

Zum zweiten Teil der Frage. Die Zulassung für Ivacaftor wird in diesem Fall nicht angestrebt. Das Wichtige ist, zu verstehen, welche Defekte die F508del-Mutation mit sich bringt. Das ist einerseits der sogenannte Prozessierungsdefekt, das heißt, dass das CFTR-Protein gar nicht

erst an seinen Bestimmungsort, an die Zelloberfläche, gebracht wird. Dafür sind die Korrektoren notwendig, Elexacaftor und Tezacaftor. Wenn ich die nicht habe, habe ich kein CFTR-Protein, und dann kann Ivacaftor alleine dort nicht wirken. Deswegen haben wir keine Grundlage, hier eine Indikationserweiterung für die Patienten mit F508del- und anderer Mutation anzustreben. Denn dann würden uns die Korrektoren fehlen, die für die Wirksamkeit der Tripelkombination bei der F508del-Mutation so ungeheuer wichtig sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Bönisch. – Frau Bickel, ist die Frage beantwortet?

**Frau Bickel:** Wenn ich das richtig verstanden habe, gab es in dem Anwendungsgebiet der Gating- und der RF-Mutation eine Verbesserung zu Ivacaftor. So wie sich das jetzt anhört, heißt das eigentlich, dass Ivacaftor nicht ausreichend wirken würde. Vielleicht können Sie das noch erklären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Bönisch, bitte.

**Herr Dr. Bönisch (Vertex):** Das Wichtige ist: Ivacaftor wirkt bei ganz bestimmten Mutationen, bei Mutationen, wo wir schon Proteine an der Zelloberfläche haben, wo eine Funktionsfähigkeit verbessert werden muss. Das sind die Gating-Mutationen. Die Proteine sind ohne Therapie bereits an ihrem Bestimmungsort. Aber es ist ein geschlossener Kanal. Deswegen können wir da mit Ivacaftor allein eine Wirksamkeit erzielen. Bei der Restfunktionsmutation ist es ähnlich. Da haben wir in dem Anwendungsgebiet für Symkevi F508del- und Restfunktionsmutation, was schon behandelt werden kann.

Bei den anderen Mutationen ist es so, dass manche von diesen Mutationen eventuell auch auf Ivacaftor ansprechen würden, aber das Wichtige ist hier – noch einmal –, dass wir die F508del-, die mit Abstand häufigste Mutation, bei den Mukoviszidose-Patienten effektiv behandeln können. Das können wir nur mit den drei Komponenten, mit der Tripelkombination. Ivacaftor allein kann nur bei Gating-Mutation und Restfunktionsmutation wirken. Bei einer F508del-Mutation alleine ist Ivacaftor nicht wirksam.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Vielleicht jetzt als Ergänzung Herr Dr. Sutharsan, weil Sie sich schon vor einigen Minuten gemeldet haben. Herr Sutharsan, bitte.

**Herr Dr. Sutharsan (UME):** Ich wollte nur Folgendes ergänzen. Man muss berücksichtigen, als die Studie gemacht wurde, gab es die Ergebnisse von Verbesserung in der Gating-Gruppe, aber auch in der Restaktivitätsfunktion. Man muss berücksichtigen, dass die Gruppe der Residual Function älter war, die der Gating jünger und dass dadurch die Ergebnisse unterschiedlich ausgefallen sind. Wenn man nicht nur auf die Lungenfunktionsdaten schaut, sondern auch auf die Schweißchloridmessung, sieht man den großen Effekt der Tripeltherapie. Beim Schweißchlorid beginnt ab 30 mmol/l der graue Bereich, und ab 60 mmol/l ist der Bereich, wo die Diagnose Mukoviszidose gestellt wird. Man sieht, dass es bei der 104er-Studie gelungen ist, unter Tripeltherapie mehr als 50 Prozent unter eine Marke von 30 mmol/l zu drücken. Das heißt, dass viele dieser Patienten diagnostisch keine Mukoviszidose mehr haben. Mehr als die Lungenfunktion beschreibt die Schweißchloridmessung den großen Erfolg der Tripeltherapie. Das hat viele, die schon durch die Vergleichstherapie mit Ivacaftor oder Ivacaftor/Tezacaftor gut behandelt worden sind und sowieso schon eine günstige Mutation hatten, durch die Tripeltherapie zusätzlich quasi in einen Bereich gedrückt, wo diagnostisch eigentlich keine Mukoviszidose mehr vorliegt. Das Mittel der Wahl bei der Diagnostik ist die Schweißchloridtestung. Das ist der große Erfolg, den man hier sehen kann. Darauf sollte man gezielt schauen. Hier kann man den Effekt der Tripeltherapie zusätzlich sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sutharsan. – Frau Bickel, ist Ihre Frage jetzt beantwortet oder nicht?

(Frau Bickel: Ja, vielen Dank!)

Weitere Fragen, bitte! – Herr Mall, bitte.

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Herr Sutharsan hat die Frage schon sehr gut beantwortet. Vielleicht als kurze Ergänzung zu Frau Bickel, wenn ich darf. Der wesentliche Unterschied – so kommt es nicht nur zu einer inkrementellen Verbesserung der klinischen Parameter, sondern auch des Schweißtests als Biomarker für den Basisdefekt – ist eben, dass man nicht nur ein Allel behandeln kann, sondern im Grunde beide Allele, und das hat für die Patienten einen Zusatznutzen. Selbst wenn mit der inkrementellen Behandlung die messbare Verbesserung der Lungenfunktion geringer ausgefallen ist als bei den Patienten mit nur einem Delta-F-Allel und einer Minimalfunktionsmutation, dann wissen wir aber aus früheren Studien zum Beispiel mit Lumacaftor/Ivacaftor, dass dieser Unterschied im Langzeitverlauf mit einer deutlichen Abnahme der pulmonalen Exazerbation und dem Abfall der Lungenfunktion über die Zeit einhergeht.

Vielleicht noch als ganz kurzen Kommentar. Wir wissen aus Beobachtungsstudien von Patienten mit milden Mutationen, mit Restfunktionsmutation, dass die in dem Bereich der Restfunktion, in den wir jetzt kommen, in dem Bereich der CFTR-Funktion, in den wir jetzt kommen, zu einem deutlich milderen Krankheitsverlauf über die Zeit, in der Regel auch mit einem Erhalt der exokrinen Pankreasfunktion, mit einer besseren Lungenfunktion kommen. Das hat klinisch eine erhebliche Bedeutung für die Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Mall. – Gibt es bei den anderen Klinikern, die sich bislang noch nicht geäußert haben, den Wunsch, etwas zu sagen? – Herr Professor Tümmler, bitte.

**Herr Prof. Dr. Tümmler (MHH):** Es liegt mir sehr am Herzen, noch einen Punkt zu adressieren, zu dem noch nicht gefragt worden ist. Das ist mir bei der Lektüre der Dossierbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen aufgefallen. Es gibt einen Unterschied in der Bewertung dieses Instituts zu der durch die EMA. Die EMA hat eine Studiendauer von acht Wochen für hinreichend gehalten. Das Hauptargument und die Kritik ist immer, dass Studien mindestens ein halbes Jahr dauern müssen, um die Langzeitwirksamkeit bei einer chronischen Medikation abschätzen zu können. Das Argument der EMA lautete aber, dass mit der Studie 104 für Delta F mit Minimal Function schon hinreichend Information über die Langzeitwirksamkeit vorliegt. Das möchte ich verknüpfen mit meiner eigenen Erfahrung. Wir wissen mittlerweile, wenn wir zehn Halbwertszeiten dieses Medikaments haben – das ist quasi schon nach zwei Wochen –, dass wir uns in der Reversion des Basisdefekts sogar schon der Sättigung nähern. Das haben wir geprüft, indem wir Messungen zum Basisdefekt nach einem Monat, nach drei Monaten, nach fünf Monaten gemacht haben. Das war sehr ähnlich. Die klinische Wirksamkeit könnte natürlich abnehmen, wenn die Medikamente auf einmal von der Leber stärker abgebaut werden und solche Anpassungseffekte auftreten. Das können wir von den Patienten, die die Medikation von Delta Delta, die Tripeltherapie, schon über ein Jahr bekommen und die wir vor wenigen Wochen erneut vermessen haben, nicht bestätigen. Die Wirkung ist also gleich. Was Sie bei unserem jungen Klientel sehen, ist, dass sich die Anthropometrie langsam kontinuierlich verbessert. Da gebe ich der Kritik des Instituts recht. Anthropometrische Daten kann man in acht Wochen nicht erheben. Wir wissen aus dieser Erfahrung – wir haben die Patienten ein Jahr lang gesehen –, dass sich der BMI der wachsenden Patienten, also im Alter zwischen 12 und 20 Jahren, weiter dramatisch verbessert hat.

Die andere Kritik, die das Institut geäußert hat, ist, dass man in acht Wochen die Frequenz der pulmonalen Exazerbation nicht sinnvoll eruieren kann. Dem stimme ich zu. Aber hier haben wir ein Klientel, das bereits mit Modulatoren behandelt worden ist, die Gating-Mutation mit Ivacaftor und die Patienten mit Restfunktionsmutation mit einem relativ effektiven Korrektor und einer Potentiator-Kombination, sodass deren Häufigkeit der pulmonalen Exazerbation sowieso schon drastisch reduziert ist. Wenn Sie verlangten, dass wir hochsignifikant nachweisen, dass Tripel- gegenüber der Komparatortherapie auch in der Frequenz der pulmonalen Exazerbation einen drastischen Effekt setzt, dann müsste man extrem lange schauen. Das wird man nur mit den Phase-IV-Studien, Post Approval, einigermaßen gut

absichern können. Das ist ein Effekt, der nicht ein halbes Jahr beobachtet werden muss, sondern man muss drei bis fünf Jahre vergleichen, damit man die Unterschiede sieht. Denn die Rate der pulmonalen Exazerbationen ist sehr gering geworden. Bei unserem Klientel, den Kindern und Jugendlichen, die ich immer sehe, haben wir keine mehr. Wir haben quasi noch null bis eins, und vorher hatten wir eine ganze Menge. Das gibt es nicht mehr. Man muss ganz lange therapieren, um überhaupt noch Unterschiede zu differenzieren. Ich glaube, das ist für Sie wichtig bei der Bewertung. Denn es wird immer gesagt, bei der Lebensqualität brauchen wir unbedingt die Frequenz der pulmonalen Exazerbation. Wenn Sie schon eine gute Vortherapie haben, haben wir das schon antitriert. Das war der Sinn des Ganzen. Das bestätigt, dass die Erstmedikamente auch nicht schlecht sind. Man macht heutzutage keine Studie über eine Therapie von zehn Jahren, um dann bei einem p-Wert von 0,01 festzustellen: Das ist weniger geworden.

Das war ein Kommentar. Es ist ganz wichtig, wenn Sie bei der Bewertung sagen, für die Lebensqualität spielt die pulmonale Exazerbation eine große Rolle – da gebe ich Ihnen recht – , aber bei dieser Klientel, Delta F/Gating, Delta F/RF, ist das kein probates Mittel mehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Tümmler. – Jetzt hat sich Herr PD Dr. Schwarz von der AGAM und DGP gemeldet.

**Herr Dr. Schwarz (AGAM und DGP):** Nur zur Bestätigung dessen, was die Vorredner, die Kliniker, schon gesagt haben. Man sieht diese Effekte durch alle genannten Gruppen durch und nicht nur in einem Biomarker, sondern in mehreren Biomarkern und zusammenfassend im subjektiven und auch im objektiven Bereich. Um vielleicht deutlicher zu zeigen, wie die Patienten davon profitieren: Kein Patient, der diese Therapie angefangen hat, möchte sie absetzen. Es gibt Situationen, zum Beispiel eine Schwangerschaft, wo wir nicht unbedingt diese Empfehlung aussprechen. Aber alle sagen: Nein, ich möchte es definitiv weiter nehmen. In allen Gruppen war für die Patienten ein starker Unterschied zu spüren, zu sehen. Jeder hat unterschiedliche Biomarker; sie sind mit Sicherheit nicht bei allen Patienten gleich. Das ist ein starkes Signal vonseiten der Patienten, dass selbst für ein paar wenige Tage das Medikament nicht abgesetzt werden soll, geschweige denn für eine längere Zeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwarz. – Frau Bickel hat sich noch einmal gemeldet. Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich möchte die Kliniker fragen, wo sie den Therapiestandard sehen. Ich würde Sie bitten, dabei zu unterscheiden nach der Gating-Mutation, der Restfunktionsmutation und der unbekannt Mutation. Was ist aus Ihrer Sicht der Therapiestandard für diese drei Konstellationen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Tümmler.

**Herr Prof. Dr. Tümmler (MHH):** Der Standard für die Gating-Mutation, Frau Bickel, ist selbstverständlich die supportive Basistherapie plus Ivacaftor. Für die Restfunktionsmutation, sofern man sie abgesichert hat, die Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor plus normale supportive Therapie. Hier muss ich allerdings einschränken, weil diese Patienten relativ mild betroffen sind, für die supportive Therapie sogar abgeschwächt und moduliert, weil sie in diesem extremen Maße nicht mehr notwendig ist. Für Delta F und unbekannt gab es bisher selbstverständlich nur die supportive Therapie, das ganze Paket, das wir anbieten müssen, von Physiotherapie über Inhalationstherapien bis zur Supplementation von Pankreasenzymen und Vitaminen und dergleichen mehr, was dem klassischen Therapiekonzept, wenn es korrekt gemacht wird, drei Stunden pro Tag entspricht. Bitte bedenken Sie, diese Patienten sind meistens alt und zum anderen schwer betroffen, und sie haben seltene Mutationen, die man einfach nicht identifiziert hat. Die konnten bisher nicht profitieren, weil sie unglücklicherweise eine Mutation haben, die durch den Arzt nicht einer exzessiven CF-Analyse unterworfen wurde oder man das nicht für notwendig gehalten hat. Aber die Klinik ist natürlich viel schwerer. Bei diesen drei Gruppen, die sehr heterogen sind, ist die Gruppe Delta F mit

unbekannter Mutation im Schnitt eine klassische Mukoviszidose-Population und damit den Patienten mit Delta Delta und Delta MF eher vergleichbar als den beiden anderen, für die bereits Therapien für drei bis vier Jahre oder sogar zehn Jahre zur Verfügung stehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Mall, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Ich würde gerne das, was Herr Tümmler gesagt hat, dahin gehend ergänzen, dass es die Beschreibung des bisherigen Standard of Care ist. Wir haben jetzt die Möglichkeit, einen neuen Standard of Care einzuführen, umzusetzen, was wir in unserem Zentrum schon gemacht haben, mit der Zulassung der Dreifachtherapie für alle drei Genotypkonstellationen, die Sie aufgezählt haben. 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. Es ist für mich bei einer schweren genetischen Erkrankung das Ziel, was auch die Standardtherapie definieren sollte, den Basisdefekt möglichst gut zu korrigieren. Das heißt, jedes Inkrement, das wir dort hinbekommen, ist extrem wertvoll. Ich hatte kurz vor der Zulassung der Dreifachtherapie in einer Kommission mitgearbeitet, die ein Commission Statement im „Lancet Respiratory Medicine“ erarbeitet hat. Wie gesagt, das war noch vor der Zulassung, aber es war schon erahnbar, dass das kommt. Es wurde dort von einem großen internationalen Expertengremium so antizipiert, dass das nach der Zulassung der neue Standard of Care wird. Was wir im Moment noch nicht wissen – dazu gibt es mehrere Studien –, ist, inwieweit wir die bisherige symptomorientierte Therapie zurücknehmen können. Da sind wir im Moment absichtlich vorsichtig. Das machen wir kontrolliert. Es wird sicherlich vom Stadium der Grunderkrankung abhängen, inwieweit man das tun kann. Der Punkt, den ich machen will, ist: Die Dreifachtherapie ist für alle zugelassenen Genotypkonstellationen der neue Standard of Care.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mall. – Gibt es sonstige Äußerungen der Kliniker dazu? – Frau Bickel, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank, Herr Professor Mall. Genau darum ging es mir: um den neuen Therapiestandard. Ich habe mich vielleicht missverständlich ausgedrückt. Aber Sie haben gerade gesagt, dass sowohl bei Gating-Mutation als auch bei RF-Mutation Ivacaftor als Standard durch die Dreierkombination abgelöst wurde – das habe ich richtig vernommen? –, bei der anderen sowieso, da haben Sie gesagt, neben BSC steht zum ersten Mal eine kausale Therapie zur Verfügung. – Danke schön.

**Herr Prof. Dr. Mall (Charité):** Eine ganz kurze Ergänzung. Hier war die 104er-Studie so wichtig. Sie hatten vorhin gesagt: Warum wurde die überhaupt gemacht? Man hat sowohl in den klinischen Outcomes als auch auf der Ebene des Basisdefekts eine deutliche Verbesserung gezeigt. Das begründet, den bisherigen Standard of Care Ivacaftor bei den Gating-Mutationen durch die Dreifachtherapie zu ersetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mall. – Weitere Fragen? – Keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte darzustellen, wenn er es möchte. – Bitte schön, Herr Petry.

**Herr Petry (Vertex):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Ich möchte abschließend kurz zusammenfassen, was wir heute im Wesentlichen gehört haben. Zystische Fibrose ist eine seltene, lebensbedrohliche Multiorganerkrankung. Die bei weitem häufigste Todesursache ist die Lungenerkrankung. Acht von zehn der Betroffenen sterben hieran. Das mediane Sterbealter liegt in Deutschland bei lediglich 34 Jahren und ist somit immer noch viel zu früh. Der Einsatz der kausal wirkenden CFTR-Modulatoren ermöglicht es, die Krankheitsursache zu adressieren und die

Krankheitsprogression zu bremsen. Die Tripelkombination baut auf dem bestehenden Wirkprinzip und den Wirkstoffkombinationen auf und wurde für Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation sind bzw. heterozygot und auf dem zweiten Allel eine Minimalfunktionsmutation aufweisen, mit einem erheblichen Zusatznutzen durch den G-BA bewertet. Wie bereits dargelegt und wie wir ausführlich diskutiert haben, ist das ausschlaggebende Kriterium für die Wirksamkeit der Tripelkombination das Vorliegen einer F508del-Mutation, unabhängig von der Mutation auf dem zweiten Allel. Somit ergibt sich der bereits attestierte positive Behandlungseffekt auch bei den neuen, heute diskutierten Patienten. Die Lungenfunktion der Patienten wird deutlich erhöht und ihre Lebensqualität gesteigert. Wir haben gehört, dass das auch in der klinischen Praxis eindeutig zu beobachten ist. Gemessen anhand des Biomarkers Schweißchlorid werden Patienten teils sogar unter die diagnostische Grenze der CF gebracht.

Für Patienten mit einer anderen oder unbekanntem Mutation auf dem zweiten Allel ist die Tripelkombination die erste Möglichkeit zur kausalen Behandlung. Für die anderen Patienten mit Gating- oder Minimalfunktionsmutation stellt sie gegenüber den bisherigen, bereits hocheffektiven CFTR-Modulatoren eine weitere Verbesserung dar. Wir haben gehört, dass es sich möglicherweise sogar um einen neuen Standard of Care für diese Patienten handelt.

Diese positiven Effekte insgesamt ermöglichen nun auch den heute diskutierten Patienten und somit 85 Prozent aller CF-Patienten ab 12 Jahren in Deutschland ein weitgehend normales Leben. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Petry, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die Kliniker und das Team des pharmazeutischen Unternehmers dafür, dass unsere Fragen beantwortet worden sind. Wir werden bei der Entscheidungsfindung selbstverständlich berücksichtigen, was heute diskutiert worden ist. – Einen schönen Tag an alle, die uns jetzt verlassen.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15:30 Uhr

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



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**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-089-z und 2021-B-090-z  
Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit  
Ivacaftor**

## 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-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:  “...in a combination regimen with ivacaftor 150 mg tablets for the treatment of cystic fibrosis in patients aged 12 years and older who <b>have at least one F508del mutation</b> in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene.
Ivacaftor R07AX02 Kalydeco®	Neues Anwendungsgebiet laut positive opinion:  “...indicated in a combination regimen with ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor tablets for the treatment of cystic fibrosis in patients aged 12 years and older who <b>have at least one F508del mutation</b> in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene.
<b>CFTR-Modulatoren</b>	
Ivacaftor R07AX02 Kalydeco®	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, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R [Stand FI: 11/2020]
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]

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
<b>Antibiotika</b>	
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]
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 werden. Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten. [Stand FI ColistiFlex®: 08/2017]
Meronem	Meronem ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 3 Monaten:

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
J01D H02 Meronem®	- 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]
<b>Sekretolytische Therapie</b>	
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: 03/2021

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2020-B-295z, 2020-B-296z (Ivacaftor),  
2020-B-297z (Tezacaftor/Ivacaftor)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 5. November 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	16
3.3 Systematische Reviews.....	43
3.4 Leitlinien.....	48
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	64
Referenzen .....	66

## **Abkürzungsverzeichnis**

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CF	Zystische Fibrose
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FEV1	Forced expiratory volume in one second
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

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

*Hinweis: Systematische Übersichtsarbeiten zur Physiotherapie, mechanische Verfahren zur Unterstützung der Atemfunktion und Ernährungstherapie wurden nicht eingeschlossen.*

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation zystische Fibrose durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.10.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 556 Quellen. 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 Quellen 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 28 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse

---

#### **G-BA, 2020 [5].**

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

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

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

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

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- 

#### **G-BA, 2020 [6].**

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

#### **Anwendungsgebiet**

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

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

- Best-Supportive-Care

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

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

- Best-Supportive-Care

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

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

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

- Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

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

- Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

---

### **G-BA, 2020 [7].**

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

### **Anwendungsgebiet**

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

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

- Best-Supportive-Care

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

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

---

#### **G-BA, 2020 [1].**

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

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

- Best-Supportive-Care

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

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

---

#### **G-BA, 2020 [8].**

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

#### **Anwendungsgebiet**

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

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

- Best-Supportive-Care

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

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

---

### **G-BA, 2020 [3].**

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

### **Anwendungsgebiet**

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

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen,

Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (i. S. der HeilmittelRL), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

---

#### **G-BA, 2020 [2].**

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), Vom 4. Juni 2020

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Best-Supportive-Care

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

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor gegenüber BestSupportive-Care**

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

---

#### **G-BA, 2020 [4].**

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

#### **Anwendungsgebiet**

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

- Best-Supportive-Care

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2019 [14].**

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

### **Anwendungsgebiet**

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

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

- Best-Supportive-Care.

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

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

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

- Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

---

## **G-BA, 2019 [15].**

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

### **Anwendungsgebiet**

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

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

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

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

- Ausmaß des Zusatznutzens: beträchtlicher Zusatznutzen

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

- Ausmaß des Zusatznutzens: geringer Zusatznutzen

---

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

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

### **Anwendungsgebiet**

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Bestmöglicher symptomatischer Therapie**

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

---

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

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

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Vergleichstherapie**

Best supportive care (BSC)

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber BSC**

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

---

#### **G-BA, 2018 [9].**

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL): zuletzt geändert am 17. September 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 30.09.2020 B2, in Kraft getreten am 1. Oktober 2020.

## **D. Maßnahmen der Physikalischen Therapie**

### **3. Krankengymnastik**

c. Krankengymnastik zur Behandlung von schweren Erkrankungen der Atmungsorgane bei Mukoviszidose oder bei Lungenerkrankungen, die der Mukoviszidose vergleichbare pulmonale Schädigungen aufweisen (KG-Muko).

KG-Mukoviszidose umfasst neben Techniken der Allgemeinen Krankengymnastik (KG bzw. KG-Atemtherapie) auch eine Bewegungs- und Verhaltensschulung, insbesondere zur Verbesserung der Atemfunktion und zur Sekretlösung. Die KG Mukoviszidose (KG-Muko) wird ausschließlich als Einzeltherapie verordnet.

## H. Ernährungstherapie

### § 42 Grundlagen

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

(2) Ernährungstherapie richtet sich an die Patientin oder den Patienten oder die relevanten Bezugspersonen. 2Frequenz und Dauer der Ernährungstherapie erfolgen symptomorientiert und müssen individuell an den sich eventuell rasch ändernden Krankheitszustand und die Stoffwechselsituation der Patientin oder des Patienten angepasst werden. 3Den besonderen Bedürfnissen von Kindern, Jugendlichen und Schwangeren mit seltenen angeborenen Stoffwechselerkrankungen sowie Mukoviszidose muss Rechnung getragen werden. 4Ernährungstherapie wird in der Regel als Einzeltherapie verordnet, ist aber auch als Gruppentherapie möglich. 5Eine Ernährungstherapie wird in Einheiten von 30 Minuten verordnet. Sofern therapeutisch notwendig, können auch mehrere Einheiten pro Tag erbracht werden.

### G-BA, 2018 [10].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL): zuletzt geändert am 17. September 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 30.09.2020 B2, in Kraft getreten am 1. Oktober 2020; zweiter Teil Zuordnung der Heilmittel zu Indikationen.

#### 3 Erkrankungen der inneren Organe

Indikation		Ziel der Physikalischen Therapie	Heilmittelverordnung im Regelfall	
Diagnosengruppe	Leitsymptomatik: Funktionelle/strukturelle Schädigung		A. vorrangige Heilmittel B. optionale Heilmittel C. ergänzende Heilmittel D. standardisierte Heilmittelkombinationen	Verordnungsmengen je Diagnose ----- weitere Hinweise
<b>AT3</b> <b>Störungen der Atmung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>mit prognostisch länger-dauerndem Behandlungsbedarf bei schwerwiegenden Bronchialerkrankungen</li> </ul> z. B. bei - Mukoviszidose  - Lungenerkrankungen, die der Mukoviszidose vergleichbare pulmonale Schädigungen aufweisen	a Atemnot, auch anfallsweise auftretend, ggf. auch Auswurf	Erlernen einer physiologischen Atmung, Verbesserung der Thoraxbeweglichkeit einschl. der Atemhilfsmuskulatur, der Expektoration und Hustentechnik	<b>A. KG-Muko/KG-Atemtherapie</b>  C. <i>KMT/Wärmetherapie (insbesondere heiße Rolle /Inhalation)</i>	<b>Erst-VO:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>bis zu 10x/VO</li> </ul> <b>Folge-VO:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>bis zu 10x/VO</li> </ul>
	b Auswurf	Sekretföckerung, Sekretverflüssigung, Entzündungshemmung		<b>A. Inhalation</b>
	c Husten, obstruktive Ventilationsstörungen	Spasmodie der Bronchialmuskulatur	<b>A. BGM</b>  C. <i>Inhalation/Wärmetherapie</i>	<b>Frequenzempfehlung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>mind. 1x wöchentlich</li> </ul> <b>Ziel:</b> Erlernen eines Eigenübungsprogrammes

## 2 Mukoviszidose

Indikation		Ziel der Ernährungstherapie	Heilmittelverordnung im Regelfall	
Diagnosengruppe	Funktionelle/strukturelle Schädigung		Heilmittel	Verordnungsmengen je Diagnose ----- weitere Hinweise
CF Mukoviszidose (Cystische Fibrose)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kompensierter normaler Ernährungszustand</li> <li>- Gedeihstörung oder Gewichtsverlust</li> <li>- drohende Gedeihstörung oder drohender Gewichtsverlust</li> <li>- Gedeihstörung oder Gewichtsverlust im Zusammenhang mit sonstigen Organmanifestationen/ -Komplikationen               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pankreas</li> <li>• Leber und Gallenwege</li> <li>• Organtransplantation</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erhalt des Normalgewichts</li> <li>- Vermeidung eines Gewichtsverlustes</li> <li>- Stabilisierung des Ernährungszustandes</li> </ul>	Ernährungstherapie	<b>Erst-VO und Folge-VO:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• je nach Bedarf für maximal 12 Wochen</li> </ul> <b>Frequenzempfehlung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nach Bedarf</li> </ul> <p>In der Ernährungstherapie sind keine behandlungsfreien Intervalle gemäß § 7 Absatz 5 Satz 1 der Richtlinie zu berücksichtigen.</p>

### G-BA, 2019 [11].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V; zuletzt geändert am 20. März 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 23.07.2020 B1), in Kraft getreten am 24. Juli 2020

### 2 Behandlungsumfang (jeweils in alphabetischer Reihenfolge)

Zur Diagnostik und Behandlung werden im Allgemeinen folgende Leistungen erbracht:

#### Diagnostik

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

- Schweißtest
- Tuberkulintest

#### Behandlung

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

#### Beratung

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

## 3.2 Cochrane Reviews

---

**Nevitt SJ et al., 2020 [22].**

Inhaled mannitol for cystic fibrosis (Update der Version 2018)

### **Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Population:

- Adults and children with CF

#### Intervention:

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

#### Komparator:

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

#### Endpunkte:

- primäre EP:
  - Health-related quality of life
  - Lung function
    - forced expiratory volume in one second (FEV1)
    - forced vital capacity (FVC)
    - forced expiratory flow between 25% and 75% expired volume (FEF25-75)
  - Adverse events relating to treatment
- Sekundäre EP:
  - Pulmonary exacerbations
  - Time off school or work
  - Need for additional non-routine antibiotics
  - Hospitalisations
  - Assessment of symptoms
  - Sputum microbiology
  - Burden of treatment

#### 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, prospective handsearching of two journals - Pediatric Pulmonology and

the Journal of Cystic Fibrosis, and abstract books of major conferences), trials databases Clinicaltrials.gov and the WHO International Clinical Trials Registry Platform

- Date of the most recent search of the Group's register: 12 December 2019.
- Date of most recent search of trial databases: 19 December 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of bias tool

**Ergebnisse**

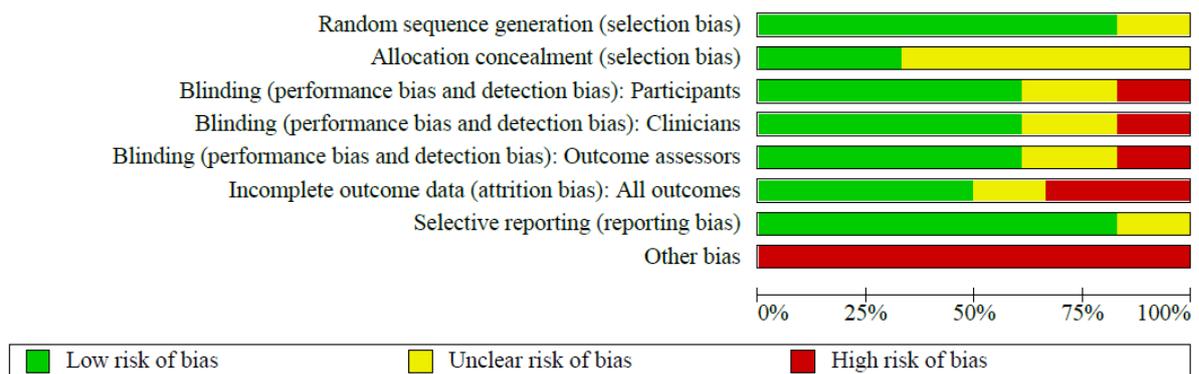
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs

Charakteristika der Population:

- Alter: 6-56 Jahre

Qualität der Studien:



The main issues influencing the quality of the evidence within this review were that all six studies included in the review were sponsored by the manufacturer of mannitol (Pharmaxis) and the manufacturer participated in the study design, data collection, data analysis, data interpretation and writing of the reports for five of the studies; some study authors declared financial interests.

Studienergebnisse:

Mannitol compared with control (sub-therapeutic mannitol) - parallel studies of individuals with cystic fibrosis (2 studies, n= 600)



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				
<b>HRQoL - all domains (change from baseline)</b> 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	⊕⊕⊕⊕ <b>low</b> <sup>1,2</sup>	
<b>Lung function: FEV<sub>1</sub> mL (change from baseline)</b> Follow-up: up to 6 months, repeated measures	The mean change from baseline in FEV <sub>1</sub> mL ranged across the 50 mg mannitol groups from 26.0 to 32.5.	The mean change from baseline in FEV <sub>1</sub> mL in the 400 mg mannitol groups was on average 86.5 higher (95% CI 45.2 to 127.9 higher).	NA	600 participants  2 studies	⊕⊕⊕⊕ <b>moderate</b> <sup>1</sup>	Data provided by mannitol manufacturer Pharmaxis were analysed via a MMRM analysis.
<b>Lung function: FEV<sub>1</sub> % predicted (change from baseline)</b> Follow-up: up to 6 months, repeated measures	The mean change from baseline in FEV <sub>1</sub> % predicted ranged across the 50 mg mannitol groups from 0.62 to 1.63.	The mean change from baseline in FEV <sub>1</sub> % predicted in the 400 mg mannitol groups was on average 3.89 higher (95% CI 1.69 to 6.08 higher).	NA	600 participants  2 studies	⊕⊕⊕⊕ <b>moderate</b> <sup>1</sup>	Data provided by mannitol manufacturer Pharmaxis were analysed via a MMRM analysis.
<b>Lung function: FVC mL (change from baseline)</b> Follow-up: up to 6 months, repeated measures	The mean change from baseline in FVC mL ranged across the 50 mg mannitol groups from 15.9 to 47.5.	The mean change from baseline in FVC mL in the 400 mg mannitol groups was on average 102.2 higher (95% CI 48.4 to 155.9 higher).	NA	600 participants  2 studies	⊕⊕⊕⊕ <b>moderate</b> <sup>1</sup>	Data provided by mannitol manufacturer Pharmaxis were analysed via a MMRM analysis.
<b>Lung function: FEF<sub>25-75</sub> mL/s (change from baseline)</b> Follow-up: up to 6 months, repeated measures	The mean change from baseline in FEF <sub>25-75</sub> mL/s ranged across the 50 mg mannitol groups from 10.87 to 46.7.	The mean change from baseline in FEF <sub>25-75</sub> mL/s in the 400 mg mannitol groups was on average 42.67 higher (95% CI -28.07 lower to 113.42 higher).	NA	600 participants  2 studies	⊕⊕⊕⊕ <b>moderate</b> <sup>1</sup>	Data provided by mannitol manufacturer Pharmaxis were analysed via a MMRM analysis.
<b>Adverse events relating to treatment</b> 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	⊕⊕⊕⊕ <b>moderate</b> <sup>1</sup>	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<sub>25-75</sub>:** mid-expiratory flow; **FEV<sub>1</sub>:** forced expiratory volume at one second; **FVC:** forced vital capacity; **HRQoL:** health-related quality of life; **MMRM:** mixed model repeated measures; **NA:** not applicable.

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 (non-respirable mannitol) - 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 (low-quality evidence).

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

**Summary of findings 4. Summary of findings - Inhaled mannitol compared with dornase alfa for cystic fibrosis**

**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				



<b>HRQoL - all domains (change from baseline)</b> 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 <sup>1</sup> 1 cross-over study	⊕○○○ very low <sup>1,2,3</sup>	
<b>Lung function: FEV<sub>1</sub> mL (percentage change from baseline)</b> Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 84 (273) mL.	The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was -1 (279) mL.	<b>MD 2.80%</b> (95% CI: -4.80% to 10.40%).	up to 23 <sup>1</sup> 1 cross-over study	⊕○○○ very low <sup>1,2</sup>	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*.
<b>Lung function: FEV<sub>1</sub> % predicted</b> Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
<b>Lung function: FVC mL (percentage change from baseline)</b> Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 7 (415) mL.	The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was -58 (361) mL.	<b>MD 0.14%</b> (95% CI: -0.02% to 0.30%).	up to 23 <sup>1</sup> 1 cross-over study	⊕○○○ very low <sup>1,2</sup>	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*.
<b>Lung function: FEF<sub>25-75</sub> mL/s (percentage change from baseline)</b> Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 173 (310) mL/s.	The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was 55 (282) mL/s.	<b>MD -0.01%</b> (95% CI: -0.23 to 0.21%).	up to 23 <sup>1</sup> 1 cross-over study	⊕○○○ very low <sup>1,2</sup>	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*.
<b>Adverse events relating to treatment</b> 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 <sup>1</sup> 1 cross-over study	⊕○○○ very low <sup>1,2</sup>	Frequencies of adverse events according to severity only were reported, a statistical comparison was not made.

\*The basis of the **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<sub>25-75</sub>: mid-expiratory flow; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume at one second; FVC: forced vital capacity; HRQoL: health-related quality of life; MD: mean difference; NA: not applicable; SD: standard deviation.

GRADE Working Group grades of evidence

**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 (1 study, n= 28)



**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				
<b>HRQoL - all domains (change from baseline)</b> 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 <sup>1</sup> <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ <b>very low</b> <sup>1,2,3</sup>	
<b>Lung function: FEV<sub>1</sub> mL (percentage change from baseline)</b> 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.	<b>MD -4.30%</b>  (95% CI: -14.10% to 5.50%).	up to 23 <sup>1</sup> <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ <b>very low</b> <sup>1,2</sup>	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*.
<b>Lung function: FEV<sub>1</sub> % predicted</b> Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
<b>Lung function: FVC mL (percentage change from baseline)</b> Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 7 (415) mL.	The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was -103 (394) mL.	<b>MD -0.07%</b>  (95% CI: -0.30% to 0.16%).	up to 23 <sup>1</sup> <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ <b>very low</b> <sup>1,2</sup>	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*.
<b>Lung function: FEF<sub>25-75</sub> mL/s (percentage change from baseline)</b> Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 173 (310) mL/s.	The mean absolute change from baseline in the mannitol group was 68 (489) mL/s.	<b>MD -0.03%</b>  (95% CI: -0.18 to 0.24%).	up to 23 <sup>1</sup> <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ <b>very low</b> <sup>1,2</sup>	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*.
<b>Adverse events relating to treatment</b> 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 <sup>1</sup> <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ <b>very low</b> <sup>1,2</sup>	Frequencies of adverse events according to severity only were reported, a statistical comparison was not made.

\*The basis of the **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<sub>25-75</sub>: mid-expiratory flow; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume at one second; FVC: forced vital capacity; HRQoL: health-related quality of life; MD: mean difference; NA: not applicable; SD: standard deviation.

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

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

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

- Pulmonary exacerbations: no significant difference

## Fazit der Autoren

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

The clinical implications from this review suggest that mannitol could be considered as a treatment in cystic fibrosis; but further research is required in order to establish who may benefit most and whether this benefit is sustained in the longer term. Furthermore, studies comparing its efficacy against other (established) mucolytic therapies need to be undertaken before it can be considered for mainstream practice.

---

## Yang C et al., 2018 [28].

Dornase alfa for cystic fibrosis

### Fragestellung

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

### Methodik

#### Population:

- Children and adults, of any age, with CF

#### Intervention:

- Dornase alfa

#### Komparator:

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

#### Endpunkte:

- primäre EP:
  - Changes in lung function from baseline
    - forced expiratory volume at one second (FEV1)
    - forced vital capacity (FVC)
    - lung clearance index (LCI)
    - forced expiratory volume at 0.5 seconds (FEV0.5)
  - Change from baseline in quality of life (QoL)
  - Mean number of exacerbations
- Sekundäre EP:
  - Number of deaths
  - Number of days treatment with intravenous (IV) antibiotics

- Number of days treatment with oral antibiotics
- Number of days in hospital due to respiratory exacerbations
- Change in weight from baseline
- Number of adverse events such as alteration in voice, haemoptysis, bronchospasm
- Cost (including indirect costs of therapy)

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 19 RCTs (2565 participants)

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

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

Studienergebnisse:

Dornase alfa vs hypertonic saline

Dornase alfa compared with hypertonic saline for cystic fibrosis						
Patient or population: Children with cystic fibrosis Settings: Outpatients Intervention: Dornase alfa (once daily) Comparison: Hypertonic saline						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Hypertonic Saline	Dornase alfa				
Mean relative percentage in FEV <sub>1</sub> (L) at 3 months	See comment	See comment	MD 8.00 (2.00 to 14.00)	up to 43 <sup>1,2</sup> (1 cross-over study) (see comment)	⊕⊕○○ low <sup>3,4</sup>	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design
Number of pulmonary exacerbations at 3 months	15 exacerbations	17 exacerbations	NA (see comment)	up to 43 <sup>1,2</sup> (1 cross-over study)	⊕⊕○○ low <sup>3,4</sup>	No difference was found in the number of pulmonary exacerbations (no statistical comparison made)

\* Assumed and corresponding risk not calculated lung function and quality of life. Relative effect and 95% CI presented is adjusted for the cross-over design of the study. 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<sub>1</sub> and other primary outcomes of the review were not recorded in these trials (Adde 2004; Ballmann 2002).
3. Downgraded once for lack of applicability: Suri included children only so results are not applicable to adults (Suri 2001).
4. Downgraded once for high risk of bias due to lack of blinding.

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

### Dornase alfa vs Mannitol

Dornase alfa compared with mannitol for cystic fibrosis						
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 FEV <sub>1</sub> (L) at 3 months	See comment	See comment	MD 0.02 (-0.11 to 0.16)	up to 23 <sup>1</sup> (1 cross-over study)	⊕⊕○○ low <sup>2,3</sup>	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design



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

\* Assumed and corresponding risk not calculated for lung function and quality of life. Relative effect and 95%CI presented is adjusted for the cross-over design of the study. 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 <sub>1</sub> (L) at 3 months	See comment	See comment	MD 0.10 (-0.06 to 0.25)	up to 23 <sup>1</sup> (1 cross-over study)	⊕⊕○○ low <sup>2,3</sup>	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design



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

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

#### GRADE Working Group grades of evidence

**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.

---

**Southern KW et al., 2018 [25].**

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).

Qualität der Studien:

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

## Studienergebnisse:

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

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

<b>Adverse events:</b> most commonly occurring events (occurring in at least 10% of participants) 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 <sup>1,2</sup>	
<b>Time to first pulmonary exacerbation</b> 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 <sup>1,2</sup>	A hazard ratio below 1 favours the tezacaftor-ivacaftor group
*The basis for the <b>assumed risk</b> is the control group risk across studies. The <b>corresponding risk</b> (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the <b>relative effect</b> of the intervention (and its 95% CI). CI: confidence interval; MD: mean difference; NA: not applicable.					
GRADE Working Group grades of evidence <b>High quality:</b> further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. <b>Moderate quality:</b> further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. <b>Low quality:</b> further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. <b>Very low quality:</b> 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.

### Fazit der Autoren

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

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

### Kommentare zum Review

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

---

### Wark P et al., 2018 [26].

Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis

## **Fragestellung**

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

## **Methodik**

### Population:

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

### Intervention:

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

### Komparator:

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

### Endpunkte:

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

### Recherche/Suchzeitraum:

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

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

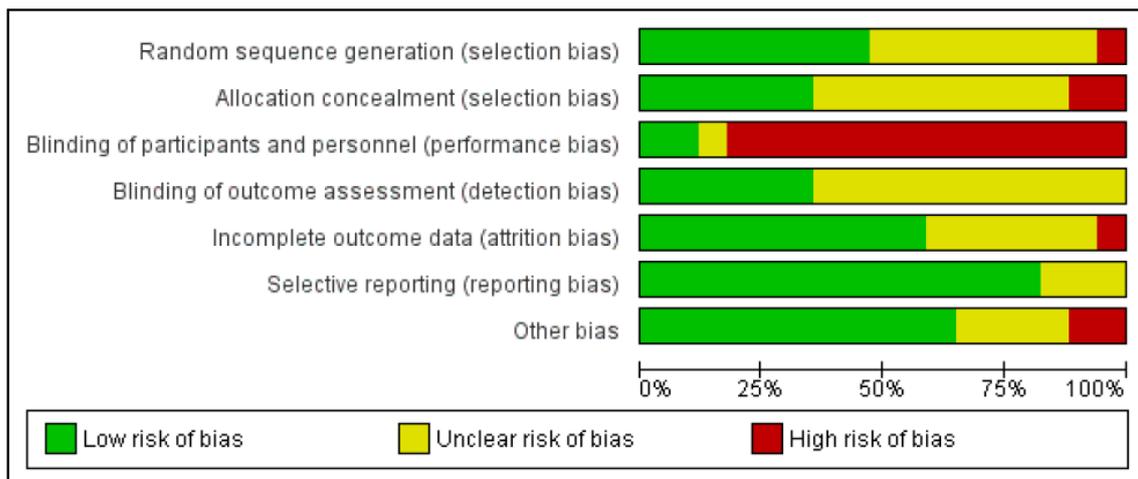
- 17 trials (966 participants)

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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



Studienergebnisse:

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

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

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

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

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Hypertonic saline compared with rhDNase with for cystic fibrosis

Hypertonic saline compared with rhDNase with for cystic fibrosis						
Patient or population: adults and children with cystic fibrosis Settings: outpatients Intervention: hypertonic saline (daily) Comparison: rhDNase (daily) <sup>1</sup>						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (trials)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	rhDNase	Hypertonic saline				
<b>FEV<sub>1</sub> (% predicted)</b> change from baseline, long term Follow-up: 3 months	The mean change from baseline in FEV <sub>1</sub> (% predicted) was 8% higher (2% higher to 14% higher) in the hypertonic saline group compared to the daily rhDNase group. <sup>2</sup>		NA	47 (1 trial)	⊕○○○ very low <sup>2,6,7</sup>	Trial had a cross-over design. An additional cross-over trial of 18 participants found no difference between treatments in FEV <sub>1</sub> after 10 weeks (no data presented).
<b>Pulmonary exacerbations</b> Follow-up: NA	15 episodes occurring during treatment with hypertonic saline and 18 with daily rhDNase, there was no statistical difference between treatments (see comment)		NA	47 (1 trial)	⊕○○○ very low <sup>2,6,7</sup>	Trial had a cross-over design. Number of episodes reported rather than the number of participants with exacerbations (leading to a unit of analysis issue) so data not entered into the analysis
<b>Adverse events</b> Follow up: 3 months	Increased cough was reported in 13 participants using hypertonic saline and 17 on daily rhDNase. There were similar rates of other adverse events between treatment arms (see comment)		NA	47 (1 trial)	⊕○○○ very low <sup>2,6,7</sup>	Trial had a cross-over design, so data not entered into analysis

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

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

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

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

## Hypertonic saline compared with mannitol for cystic fibrosis

Hypertonic saline compared with mannitol for cystic fibrosis						
<b>Patient or population:</b> adults and children with cystic fibrosis <b>Settings:</b> outpatients <b>Intervention:</b> hypertonic saline <b>Comparison:</b> mannitol						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (trials)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Mannitol	Hypertonic saline				
Pulmonary exacerbations	Outcome not reported.		NA	NA	NA	
Adverse events Follow up: up to 95 minutes	See comment.		NA	12 (1 trial)	⊕○○○ very low <sup>1,2,4</sup>	Trial had cross-over design. Mannitol was considered to be a more 'irritating' treatment than other treatments (4-armed trial); no specific data given

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

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

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

- no difference between groups in symptoms (cough)

### Fazit der Autoren

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

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

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

---

**Smith S et al., 2018 [24].**

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:

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

## Studienergebnisse:

### Colistimethat vs Tobramycin

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

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

**Settings:** outpatients

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

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

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	Colistimethate dry powder for inhalation (Colobreathe®)				
<b>FEV<sub>1</sub> (% predicted):</b> mean change from baseline Follow-up: 24 weeks	Adjusted mean difference between the groups (ITT population LOCF) for the change in FEV <sub>1</sub> % predicted, MD -0.98% (95% CI -2.74% to 0.86%). There was no significant difference between the 2 groups for this outcome		NA	374 (1)	⊕⊕○○ low <sup>1,2</sup>	The data were not normally distributed and were analysed using log-transformation analysis. We have reported the results directly from the paper
<b>Pulmonary exacerbations:</b> number of pulmonary exacerbations 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 <sup>1</sup>	
<b>Quality of life:</b> adjusted mean change in CFQR 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 <sup>1,3</sup>	The trial was not powered to detect differences in overall quality of life Results reported directly from paper.
<b>Survival:</b> number of deaths Follow-up: over 3 months and up to 12 months	10 per 1000	2 per 1000 (0 to 43 per 1000)	RR 0.21 (0.01 to 4.32)	374 (1)	⊕⊕○○ low <sup>1,4</sup>	
<b>Antibiotic resistance:</b> change in mean MIC <sub>50</sub> and MIC <sub>90</sub> at the end of the trial Follow-up: 24 weeks	The mean MIC <sub>50</sub> (breakpoint of ≥ 8 mg/L) changed in the TIS group by 0.5 compared to 0.0 in the Colobreathe® group The mean MIC <sub>90</sub> (breakpoint of ≥ 8 mg/L) changed in the both groups by 4.0		NA	374 (1)	⊕⊕○○ low <sup>1,3</sup>	
<b>Adverse events:</b> 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 <sup>1,4</sup>	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<sub>1</sub>: forced expiratory volume at 1 second; FVC: forced vital capacity; ITT: intention-to-treat; LOCF: last observation carried forward; MIC: minimum inhibitory concentration; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; RR: risk ratio; TIS: tobramycin for inhalation solution.

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

## Tobramycin vs Aztreonam

TIS compared with AZLI for long-term therapy in CF						
Patient population: children and adults with CF and <i>P. aeruginosa</i>						
Settings: outpatients						
Intervention: AZLI 75 mg 3 times daily						
Comparison: TIS 300 mg twice-daily						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	AZLI				
<b>FEV<sub>1</sub> (% predicted):</b> 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 <sup>1</sup>	
<b>Pulmonary exacerbations:</b> 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 <sup>1</sup>	
<b>Quality of life:</b> 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 <sup>1</sup>	
<b>Survival</b> Follow-up: 24 weeks	See comments.			268 (1)	⊕⊕○○ low <sup>1,2</sup>	2 participants died during the trial, but neither were related to treatment and the treatment group was not specified
<b>Antibiotic resistance:</b> change from baseline in <i>P. aeruginosa</i> CFU/g of sputum at week 24 Follow-up: 24 weeks	The mean (SD) change in log <sub>10</sub> CFU/g was -0.32 (1.87) in the TIS group.	The mean change in log <sub>10</sub> CFU/g in the AZLI group was 0.23 lower (0.76 lower to 0.3 log <sub>10</sub> CFU/g higher).	NA	268 (1)	⊕⊕⊕○ moderate <sup>1</sup>	
<b>Adverse events:</b> 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 <sup>1</sup>	Whilst treatment-related events were significantly more likely in the AZLI treated group (P < 0.04), the difference in serious adverse events (also more likely in the AZLI group) did not quite reach significance. No significant difference was reported for any other reported adverse event

\*The basis for the **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<sub>1</sub>: forced expiratory volume at 1 second; FVC: forced vital capacity; MD: mean difference; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; RR: risk ratio; SD: standard deviation; TIS: tobramycin for inhalation solution.

### GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

## Levofloxacin vs. Tobramycin

LIS compared with TIS for long-term therapy in CF

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

**Settings:** outpatients

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

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

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	LIS				
<b>FEV<sub>1</sub> (% predicted):</b> relative mean change from baseline Follow-up: six months	The mean (SD) change in % predicted FEV <sub>1</sub> was -1.5 (14.8) in the TIS group.	The mean change in % predicted FEV <sub>1</sub> in the LIS group was 0.30 higher (3.02 lower to 3.62 higher)	NA	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ high	
<b>Pulmonary exacerbations:</b> 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	
<b>Quality of life:</b> change from baseline in CFQ-R	The trial reported that scores in the respiratory domain of the CFQ-R were similar in the 2 groups at baseline, increased in the LIS group and decreased in the TIS group at day 28 and were similar again by the end of the trial		NA	282 (1)	⊕⊕○○ low <sup>1,2</sup>	No data could be entered into analysis.
<b>Survival</b> Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
<b>Antibiotic resistance:</b> mean change in <i>P. aeruginosa</i> sputum density (log <sub>10</sub> CFU/g) Follow-up: six months	The mean (SD) sputum density in the TIS group was -0.25 (1.76) log <sub>10</sub> CFU/g.	The mean sputum density in the LIS group was 0.12 higher (0.31 log <sub>10</sub> CFU/g lower to 0.55 log <sub>10</sub> CFU/g higher).	NA	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ high	
<b>Adverse events:</b> number of treatment-related adverse events	Significantly fewer participants in the LIS group reported epistaxis, RR 0.2 (95% CI 0.04 to 1.00), general malaise, RR 0.1 (95% CI 0.01 to 0.83) and increased blood glucose, RR 0.28 (95% CI 0.08 to 0.94) 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<sub>1</sub>: forced expiratory volume at 1 second; FVC: forced vital capacity; LIS: levofloxacin for inhalation solution; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; RR: risk ratio; TIS: tobramycin for inhalation solution.

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

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

## Fazit der Autoren

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

### 3.3 Systematische Reviews

---

**Habib AR et al., 2019 [16].**

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

*Hinweis: Placebovergleich – extrahiert, da wenig direkt vergleichende Studien mit CFTR-Modulatoren*

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight phase 3 and six phase 2 studies

Charakteristika der Population:

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

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

Qualität der Studien:

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



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

Studienergebnisse:

- Primary outcome (ppFEV1):
  - 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 (I<sup>2</sup> = 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)<sup>19</sup>. 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 (PE<sub>x</sub>): Of all the CFTR modulators examined, individuals (≥12 years old) with a G551D mutation receiving IVA derived the greatest reduction in PE<sub>x</sub> 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 PE<sub>x</sub> 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 PE<sub>x</sub> 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 (PE<sub>x</sub>) requiring hospitalization: LUM-IVA reduced the risk of PE<sub>x</sub> requiring hospitalization in F508del homozygous individuals. TEZ-IVA also significantly reduced the rate of PE<sub>x</sub> 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 PE<sub>x</sub> 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 ( $\geq 18$  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 ( $\geq 6$  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 ( $\geq 12$  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 ( $\geq 18$  years old), LUM-IVA did not result in significant improvement in weight or BMI compared to placebo<sup>26</sup>. 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.

---

### Wu HX et al., 2019 [27].

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

## **Fragestellung**

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

## **Methodik**

### Population:

- CF patients with the F508del-CFTR mutation

### Intervention/Komparator:

- CFTR corrector and potentiator combination therapy vs. Placebo

### Endpunkte:

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

### Recherche/Suchzeitraum:

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

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach / GRADE

*Hinweis: Placebovergleich – extrahiert, da wenig direkt vergleichende Studien mit CFTR-Modulatoren*

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

### Qualität der Studien:

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

### Studienergebnisse:

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

### **Fazit der Autoren**

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

## **3.4 Leitlinien**

---

**Hammermann J et al., 2020 [19], siehe auch [17,18].**

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: Die genannten Fachgesellschaften/Fachgruppen haben Delegierte/ggf. Vertreter benannt, die in der Leitliniengruppe stimmberechtigt für die entsprechende Gesellschaft war. Zwei Patientenvertreter waren direkt in die Entwicklung der Leitlinie involviert.
- Interessenkonflikte und die finanzielle Unabhängigkeit sind dargelegt. Delegierten mit Interessenskonflikten, wurden gebeten, sich entsprechenden Abstimmungen zu enthalten.
- Systematische Suche zu den im Fragenkatalog aufgeführten Themenbereichen sowie nach existierenden Leitlinien zu Mukoviszidose. Für den Abschnitt zu den CFTR-Modulatoren wurde keine systematische Literaturrecherche vorgenommen. Die dort aufgeführten Empfehlungen basieren nur auf dem Konsens der Leitliniengruppe (Delphi-Verfahren). Die Vergabe von Evidenzgraden für die Literatur erfolgte in Anlehnung an die Empfehlungen des Oxford Centre for evidence-based medicine ([www.cebm.net](http://www.cebm.net)). Es ist nicht dargelegt, mit welchen Instrumenten das Verzerrungsrisiko der Studien bewertet wurde.
- Formale Konsensusprozesse (Konsensuskonferenzen mit nominalem Gruppenprozess, DELPHI-Verfahren) sind dargelegt. Ein externes Begutachtungsverfahren wurde aus Zeitgründen nicht durchgeführt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. Eine Aktualisierung spätestens fünf Jahre nach Erscheinungsdatum ist geplant (nächste Überprüfung geplant 09/2024).

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline (Primärliteratur): 08/2017
- Cochrane Library: 05/2017
- Leitliniendatenbank der AWMF: 03/2017
- Medline (Leitlinienrecherche): 05/2017

LoE

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

GoR

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

Sonstige methodische Hinweise

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

**Empfehlungen**
**P.B1: A) Sollte regelmäßig Physiotherapie zur Reinigung der Atemwege (Airway Clearance) eingesetzt werden?**

Frühzeitig sind bei Säuglingen mit Mukoviszidose krankhafte Veränderungen wie z.B. persistierende Inflammation, Bronchiektasenbildung in der Lunge und Veränderungen der Lungenfunktion nachweisbar, auch ohne dass bereits Symptome auftreten ([153] Evidenzlevel 2b, [154] Evidenzlevel 3b). Grundsätzlich gibt es Belege für die Wirksamkeit physiotherapeutischer Maßnahmen bei älteren Kindern und Erwachsenen mit Mukoviszidose ([155] Evidenzlevel 1a-; [156] Evidenzlevel 1a). Auch bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren finden sich Studien ([157] Evidenzlevel 1a-; [158] ohne Bewertung, da nur Abstract), die belegen, dass die Physiotherapie in diesem Alter sicher angewendet werden kann und zumindest einen kurzfristigen positiven Effekt auf die Lungenfunktion hat ([159] Evidenzlevel 2b-; [160] Evidenzlevel 1b-). Welche Methode in der Gruppe der unter zweijährigen die beste ist, kann aus den genannten Studiendaten nicht eindeutig geschlossen werden. Die Studien zeigen aber Tendenzen zu einer besseren Verträglichkeit (mildere Refluxereignisse) und weniger pulmonalen Exazerbationen von PEP (Positive Expiratory Pressure) verglichen mit anderen etablierten

physiotherapeutischen Techniken und auch die Patienten präferieren diese Methode ([158] ohne Bewertung, da nur Abstract; [156] Evidenzlevel 1a).

Empfehlungen:

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]

**P.B1: B) Sollten atemwegserweiternde Medikamente (z.B. Salbutamol) vorher inhaliert werden?**

Eine einzige randomisierte Studie untersuchte den Effekt einer atemwegserweiternden Inhalationstherapie vor Physiotherapie bei Säuglingen ([160] Evidenzlevel 1b-). Die Inhalation mit Salbutamol vor Physiotherapie führte zu einer signifikant besseren Lungenfunktion verglichen mit Physiotherapie alleine.

Empfehlung:

Eine Inhalation mit atemwegserweiternden Medikamenten (z.B. Salbutamol) kann vor der Physiotherapie durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad: 0]

**P.B2: Sollte die Inhalation von Dornase alfa empfohlen werden?**

Es findet sich eine Pilotstudie zur Therapie mit Dornase alfa, im Alter von unter zwei Jahren. Zwischen den fünf Patienten in der DNase Gruppe und den vier Patienten in der Kochsalzgruppe fand sich ein Trend zur Verbesserung der Sauerstoffsättigung und ein signifikanter Unterschied in der Verbesserung der Lungenfunktion ([161] Evidenzlevel 1b-).

Empfehlung:

Inhalation mit Dornase alfa kann durchgeführt werden. [Empfehlungsgrad 0]

**P.B6: A) Sollte bei erstem oder dauerhaftem Nachweis von Pseudomonas aeruginosa eine Antibiotika-Therapie empfohlen werden?**

Empfehlungen:

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]

**P.B6: B) Wird eine prophylaktische Gabe von z.B. Antibiotika zur Verhinderung einer Infektion durch *P. aeruginosa* empfohlen?**

Empfehlung:

Eine antibiotische Prophylaxe zur Verhinderung einer Infektion durch *P. aeruginosa* soll nicht durchgeführt werden.

[Empfehlungsgrad: A]

**Mutationsspezifische Therapien (CFTR-Modulatoren)**

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  $>5 \times \text{ULN}$  in 11,1% (2/18). Der mittlere Abfall der Chloridkonzentration im Schweiß nach 24 Wochen lag bei  $-73,5 \text{ mmol/l}$ . Es wurde ein Anstieg der faekalen Pankreaselastase im Stuhl bei sechs von neun Patienten von  $< 50 \mu\text{g/g}$  Stuhl auf  $\geq 200 \mu\text{g/g}$  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]

Referenzen aus Leitlinien

161. Berge, M.T., et al., DNase in stable cystic fibrosis infants: a pilot study. *J. Cyst. Fibros.*, 2003. 2(4): p. 183-8.

243. Rosenfeld, M., et al., Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med*, 2018. 6(7): p. 545-553.

---

**Ren CL et al., 2018 [23].**

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

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

**Fragestellung**

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

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

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

- Konsensusprozess nicht beschrieben

#### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### LoE/GoR

- GRADE-System

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

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

#### Sonstige methodische Hinweise

- Keine Gültigkeit bzw. Updateprozess beschrieben

#### **Empfehlung**

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

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

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

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

---

**National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017 [21].**

Cystic Fibrosis: diagnosis and management.

**Fragestellung**

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

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

- GRADE

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

GoR

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

## **Empfehlungen**

### **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 H<sub>2</sub> 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 [20].**

*Cystic Fibrosis Foundation*

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

### **Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Suche in Medline in 2014 (keine exakte Angabe)

#### LoE

- nicht bewertet

## GoR

Grade	Definition	Suggestions for Practice
<b>A</b>	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is substantial.	Offer or provide this service.
<b>B</b>	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is moderate or there is moderate certainty that the net benefit is moderate to substantial.	Offer or provide this service.
<b>C</b>	The USPSTF recommends selectively offering or providing this service to individual patients based on professional judgment and patient preferences. There is at least moderate certainty that the net benefit is small.	Offer or provide this service for selected patients depending on individual circumstances.
<b>D</b>	The USPSTF recommends against the service. There is moderate or high certainty that the service has no net benefit or that the harms outweigh the benefits.	Discourage the use of this service.
<b>I</b> 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 <sub>1</sub> , reduce exacerbations and hospitalizations, or improve quality of life.	Grade: I; Certainty: Low	Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health (2013), Grade B, Certainty: Moderate, Benefit: Moderate
Therapeutics: Leukotriene Modifiers	25. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundation concludes that the evidence is insufficient to recommend for or against the routine chronic use of leukotriene modifiers to improve lung function or quality of life or reduce exacerbations.	Grade: I; Certainty: Low	Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health (2013), Grade: I, Certainty: Low
Therapeutics: Azithromycin	26. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundation concludes that there is insufficient evidence to recommend for or against the chronic use of azithromycin.	Grade: I; Certainty: Low	Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health (2013), Grade: C, Certainty: Moderate, Benefit: Small
Therapeutics: Ivacaftor	31. For children with CF, ages 2 through 5 y, the Preschool Guidelines Committee recommends the routine use of ivacaftor in those with specific gating mutations* and a consideration for those with a confirmed diagnosis of CF and a R117H mutation.  *The mutations are G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, and S549R.	Consensus Recommendation	Chronic Medications (2013) Grade: A, Certainty: Substantial, Benefit: High
Nutrition, Behavior, and Gastrointestinal: Nutritional Risk	38. For children with CF, ages 2 through 5 y, and at nutritional risk, the CF Foundation recommends the use of oral nutrition supplements, in addition to usual dietary intake, to improve rate of weight gain.	Grade: B; Certainty: Moderate; Benefit: Moderate	Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review (2008) Grade: B



Nutrition, Behavior, and Gastrointestinal: Nutritional Risk	40. For children with CF, ages 2 through 5 y, at nutritional risk who do not respond to standard nutritional intervention and who have not responded to the evaluation and management plan of the multidisciplinary team, the CF Foundation recommends the use of enteral nutritional supplements via a feeding tube to improve the rate of weight gain. The concept of enteral feedings should be introduced early as a component of CF care.	Grade: B; Certainty: Moderate; Benefit: Moderate	
Nutrition, Behavior, and Gastrointestinal: Vitamins	41. For children with CF, ages 2 through 5 y, the CF Foundation recommends standard, age-appropriate non-fat-soluble vitamins and the recommended levels of vitamins A, D, E, and K by using a fat-soluble vitamin supplement formulated for children with CF and if indicated based on levels, additional supplementation of vitamins A, D, E, and K.	Consensus Recommendation	Cystic Fibrosis Foundation Evidence-Based Guidelines for Management of Infants with Cystic Fibrosis (2009) Consensus Recommendation Certainty: Low Benefit: Moderate
Nutrition, Behavior, and Gastrointestinal: PERT	45. For children with CF and PI, ages 2 through 5 y, the CF Foundation recommends that PERT be adjusted up to a dose of no greater than 2500 lipase units per kg per meal with a maximum daily dose of 10 000 lipase units/kg.	Consensus Recommendation	Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review (2008) Consensus Recommendation

### Bronchodilators

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

### Hypertonic Saline

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

### Dornase Alfa

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

### Systemic and Inhaled Corticosteroids

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

### Ibuprofen

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

### Azithromycin

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

#### Referenzen aus Leitlinien

2. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al; Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(7):680–689
69. Subbarao P, Balkovec S, Solomon M, Ratjen F. Pilot study of safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(5):471–476
70. Dellon EP, Donaldson SH, Johnson R, Davis SD. Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(11):1100–1106
71. Rosenfeld M, Davis S, Brumback L, et al. Inhaled hypertonic saline in infants and toddlers with cystic fibrosis: short-term tolerability, adherence, and safety. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(7):666–671
72. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al; National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2006;354(3):229–240
73. Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, et al; ISIS Study Group. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307(21):2269–2277
74. Subbarao P, Stanojevic S, Brown M, et al. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis. A pilot study using inhaled hypertonic saline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(4):456–460
75. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, et al; Pulmozyme Early Intervention Trial Study Group. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr.* 2001;139(6):813–820
76. McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC, Amin RS, Seid M. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections, and dornase alfa use. *J Pediatr.* 2008;153(6):752–757
77. Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD001127
78. Furuya ME, Lezana-Fernández JL, Vargas MH, Hernández-Sierra JF, Ramírez-Figueroa JL. Efficacy of human recombinant DNase in pediatric patients with cystic fibrosis. *Arch Med Res.* 2001;32(1):30–34
79. Shah PL, Conway S, Scott SF, et al. A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4-year period. *Respiration.* 2001;68(2):160–164
80. Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, et al; Investigators of the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36(5):427–432
81. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, et al; Scientific Advisory Group and Investigators and Coordinators of Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Clinical use of dornase alpha is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(6):545–553
82. Nasr R, Subbarao P, Lou W, et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2011;37(4):806–812
83. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. *Chest.* 2005;128(4):2327–2335
84. Nasr SZ, Kuhns LR, Brown RW, Hurwitz ME, Sanders GM, Strouse PJ. Use of computerized tomography and chest x-rays in evaluating efficacy of aerosolized recombinant human DNase in cystic fibrosis patients younger than age 5 years: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol.* 2001;31(5):377–382
85. Rozov T, de Oliveira VZ, Santana MA, et al; Pulmozyme Study Group. Dornase alfa improves the health-related quality of life among Brazilian patients with cystic fibrosis—a one-year prospective study. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45(9):874–882

86. Wagener JS, Rock MJ, McCubbin MM, Hamilton SD, Johnson CA, Ahrens RC; Pulmozyme Pediatric Bronchoscopy Study Group. Aerosol delivery and safety of recombinant human deoxyribonuclease in young children with cystic fibrosis: a bronchoscopic study. *J Pediatr.* 1998;133(4):486–491
87. McKenzie SG, Chowdhury S, Strandvik B, Hodson ME; Investigators of the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fi brosis. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(10):928–937
88. Ratjen F, Saiman L, Mayer-Hamblett N, et al. Effect of azithromycin on systemic markers of infl ammation in patients with cystic fibrosis uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest.* 2012;142(5):1259–1266
89. Saiman L, Mayer-Hamblett N, Anstead M, et al; AZ0004 Macrolide Study Team. Open-label, follow-on study of azithromycin in pediatric patients with CF uninfected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(7):641–648
90. Renna M, Schaffner C, Brown K, et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fi brosis patients to mycobacterial infection. *J Clin Invest.* 2011;121(9):3554–3563
91. Levy I, Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, et al. Multicenter cross-sectional study of nontuberculous mycobacterial infections among cystic fibrosis patients, Israel. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(3):378–384
92. Binder AM, Adjemian J, Olivier KN, Prevots DR. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections and associated chronic macrolide use among persons with cystic fi brosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(7):807–812

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2020) am 01.10.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Cystic Fibrosis] explode all trees
2	("cystic fibrosis" OR mucoviscidosis):ti
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Oct 2015 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 01.10.2020

#	Suchfrage
1	cystic fibrosis[MeSH Terms]
2	cystic fibrosis[Title/Abstract]
3	mucoviscidosis[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation 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 (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 ("2015/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

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 01.10.2020

#	Suchfrage
1	cystic fibrosis[MeSH Terms]
2	cystic fibrosis[Title/Abstract]
3	mucoviscidosis[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(#5) AND ("2015/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation), vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4174/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_D-480\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4174/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_BAnz.pdf).
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate), vom 4. Juni 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4319/2020-06-04\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_D-500\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4319/2020-06-04_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-500_BAnz.pdf).
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12 bis < 24 Monate), vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4180/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_D-481\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4180/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481_BAnz.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)), vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4181/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_D-477\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4181/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-477_BAnz.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)), vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4167/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_D-476\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4167/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-476_BAnz.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation), vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020.

[Zugriff: 05.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4169/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_D-431\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4169/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431_BAnz.pdf).

7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen), vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4170/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_D-478\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4170/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478_BAnz.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren), vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4177/2020-02-20\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_D-479\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4177/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_BAnz.pdf).
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL): zuletzt geändert am 17. September 2020, in Kraft getreten am 1. Oktober 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2265/HeilM-RL\\_2020-09-17\\_iK-2020-10-01.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2265/HeilM-RL_2020-09-17_iK-2020-10-01.pdf).
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL); zuletzt geändert am 17. September 2020, in Kraft getreten am 1. Oktober 2020 - Zweiter Teil: Zuordnung der Heilmittel zu Indikationen (Heilmittelkatalog) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3064/HeilM-RL\\_2020-07-01\\_Heilmittelkatalog.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3064/HeilM-RL_2020-07-01_Heilmittelkatalog.pdf).
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V; zuletzt geändert am 5. Juni 2020 (in Kraft getreten am 1. April 2020 und 7. April 2020) und am 20. März 2020 (in Kraft getreten am 24. Juli 2020) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2216/ASV-RL\\_2020-03-20\\_iK\\_2020-07-24.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2216/ASV-RL_2020-03-20_iK_2020-07-24.pdf).
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-344/2018-08-02\\_Geltende-Fassung\\_Lumacaftor-Ivacaftor\\_D-339.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-344/2018-08-02_Geltende-Fassung_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339.pdf).

13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. Juni 2016 - Lumacaftor/Ivacaftor [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-207/2016-06-02\\_Geltende-Fassung\\_Lumacaftor\\_Ivacaftor\\_D-204.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-207/2016-06-02_Geltende-Fassung_Lumacaftor_Ivacaftor_D-204.pdf).
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. August 2019 - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-444/2019-08-15\\_Geltende-Fassung\\_Lumacaftor-Ivacaftor-nAWG\\_D-432.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-444/2019-08-15_Geltende-Fassung_Lumacaftor-Ivacaftor-nAWG_D-432.pdf).
15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2019 - Tezacaftor/Ivacaftor [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-416/2019-05-16\\_Geltende-Fassung\\_Tezacaftor-Ivacaftor\\_D-408.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-416/2019-05-16_Geltende-Fassung_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408.pdf).
16. **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.
17. **Hammermann J, Classen J, Schmidt S, Bend J, Ballmann M, Baumann I, et al.** Evidenztabelle zur S3-Leitlinie Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie [online]. AWMF-Registernummer 026-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/026-024e\\_S3\\_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie\\_2020-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-024e_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03.pdf).
18. **Hammermann J, Classen J, Schmidt S, Bend J, Ballmann M, Baumann I, et al.** Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie [online]. AWMF-Registernummer 026-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/026-024m\\_S3\\_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie\\_2020-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-024m_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03.pdf).
19. **Hammermann J, Classen J, Schmidt S, Bend J, Ballmann M, Baumann I, et al.** S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie [online]. AWMF-Registernummer 026-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. 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](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-024l_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03_1_01.pdf).
20. **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).

21. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Cystic fibrosis: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 01.10.2020]. (NICE Guideline; Band 78). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/evidence/full-guideline-pdf-4610685853>.
22. **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>.
23. **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.
24. **Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH.** Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(3):Cd001021. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001021.pub3>.
25. **Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ.** Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(8):Cd010966. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub2>.
26. **Wark P, McDonald VM.** Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(9):Cd001506. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001506.pub4>.
27. **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.
28. **Yang C, Montgomery M.** Dornase alfa for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(9):Cd001127. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub4>.

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

**2020-B-295-z, 2020-B-296-z, 2020-B-297-z**

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 13.10.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung der zystischer Fibrose bei

- Kindern **ab 6 Jahren, die homozygot** sind für die F508del Mutation im CFTR-Gen
- Kindern **ab 6 Jahren, die heterozygot** sind für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.
- Kinder **ab 4 Monaten**, 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

**1. Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei zystischer Fibrose bei Kindern? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

**2. Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von zystischer Fibrose bei Kindern, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

**3. Folgende spezielle Patientenpopulation werden untersucht (hier diverse Mutationen (homozygot/heterozygot F508del; R117H-Mutationen; Gating-Mutationen)? Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika bzw. der beschriebenen Behandlungssituation eine andere Vergleichstherapie?**

Die Behandlung von Kindern (= 1.–12. Lebensjahr) mit zystischer Fibrose (= Mukoviszidose, in Folge als CF bezeichnet) ist multimodal, komplex und so individualisiert, dass sich in diesem Rahmen nur einzelne Prinzipien und therapeutische Grundzüge abbilden lassen. Dabei werden die gestellten Fragen sinnvollerweise gemeinsam bearbeitet. Zudem soll darauf hingewiesen werden, dass alle Phase-III-Studien zur Indikation Mukoviszidose in den letzten > 10 Jahren in der multizentrischen Struktur spezifischer „Clinical trial networks“ auf europäischer oder globaler Ebene (einschließlich Nordamerika und Australien) durchgeführt wurden mit ausschließlichem Einschluss von Patienten, deren Betreuung an spezialisierten CF-Zentren unter Maßgabe der jeweils aktuellen Therapie-Empfehlungen erfolgt. Daher erscheint die Frage der Standard-Vergleichstherapie für Fragen der Alters-Indikation von CFTR-Modulatoren wenig relevant.

In Deutschland wurde 2016 ein generelles Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose eingeführt, welches zur frühen Identifikation von betroffenen, aber zum Diagnosezeitpunkt in der Regel symptomlosen Säuglingen führt. Hier existieren ältere Konsens-basierte Empfehlungen ohne formale Evidenz aus randomisierten klinischen Studien zum Beginn einer oralen Pankreasenzym-Supplementation bei Kindern mit exokriner Pankreasinsuffizienz (messbar am Gehalt von Pankreas-Elastase im Stuhl) sowie zur präventiven Atem-Physiotherapie. Der frühe Beginn einer inhalativen Dauertherapie mit hypertoner Kochsalzlösung wurde in einer kürzlich veröffentlichten Studie als wirksam belegt (1). Darüber hinaus gelten für alle CF-Kinder spezifische Empfehlungen zur Ernährung (2), zu aktivem Lebensstil mit Ausdauersport sowie zu präventiven Maßnahmen der Hygiene und Infektionsprävention insbesondere im medizinischen Kontext (3). Die Patienten sollten regelmäßig (mindestens alle drei Monate) in spezialisierten Zentren

## Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin  
([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 13.10.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung der zystischer Fibrose bei

- Kindern **ab 6 Jahren, die homozygot** sind für die F508del Mutation im CFTR-Gen
- Kindern **ab 6 Jahren, die heterozygot** sind für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.
- Kinder **ab 4 Monaten**, 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

vorgestellt und durch multidisziplinäre Teams aus Kinderärzten, Pflegekräften, Krankengymnasten, Psychologen, Sozialarbeitern und Ernährungsfachkräften mit gutem Zugang zu diagnostischen Methoden (Humangenetik, Labor, Mikrobiologie, Sonografie, Radiologie, Lungenfunktion) und weiteren fachärztlichen Disziplinen betreut werden. In der deutschen Versorgungsrealität wird die weitgehend ambulante Behandlung teils in spezialisierten kinderärztlichen Praxen, teils in Klinikambulanzen angeboten. Das aktuelle Spektrum mit Daten von knapp 6000 Betroffenen in Deutschland ist am besten abgebildet in dem von der Selbsthilfe-Organisation Mukoviszidose e. V. geführten Patientenregister (4).

Alle übrigen pharmakologischen und nicht-medikamentösen Behandlungsansätze richten sich an den symptomatischen bzw. diagnostisch erfassbaren Organ-Manifestationen der genetisch determinierten Systemerkrankung CF und dem individuellen Langzeitverlauf mit eventuellen Komplikationen aus. Dazu zählen insbesondere:

- Progrediente Lungenerkrankung mit Hyper- und Dyskrie, bronchialer Obstruktion, Überblähung, Verteilungsstörung und chronisch-bakterieller Atemwegsinfektion ⇒ Atem-Physiotherapie, Sekretolyse (hypertone Kochsalzlösung/DNase/Mannitol inhalativ, evtl. ACC oral), Bronchodilatoren (inhalativ), Antibiotika (oral, inhalativ, intravenös), Sauerstoff-Langzeittherapie, Lungentransplantation (in der Regel erst im Jugendlichen-/Erwachsenenalter eine Option), spezifische Diagnostik und Therapie bei potentiellen Komplikationen wie Hämoptyse, Pneumothorax, allergische bronchopulmonale Aspergillose, Infektion mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien, Atemversagen.
- Exokrine Pankreasinsuffizienz ⇒ Enzym-Supplementation jeweils zur Mahlzeit nach individueller Dosierung, Supplementation fettlöslicher Vitamine (A, D, E), spezifische Diagnostik und Therapie bei potentiellen Komplikationen wie Gedeihstörung, Pankreatitis, Rektumprolaps oder distales intestinales Obstruktionssyndrom.
- Endokrine Pankreasinsuffizienz ⇒ Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ III in der Regel erst im Jugendlichen- bis Erwachsenenalter (insgesamt 40 %), jährliches Screening mit oralem Glukose-Toleranztest ab dem 10. Lebensjahr.
- Progrediente Lebererkrankung mit biliärer Zirrhose und Risiko für Cholelithiasis, portale Hypertension und metabolisches Leberversagen ⇒ Screening mit Labor und Ultraschall, Ursodesoxycholsäure, interventionelle Therapie von Ösophagus-/Magen-/Rektum-Varizen.
- Chronische Rhinosinusitis ⇒ Nasenspülung oder Verneblertherapie mit pulsierendem Aerosol und isotoner/hypertoner Kochsalzlösung bzw. DNase, eventuell Steroid-Nasenspray oder funktionelle HNO-Chirurgie bei ausgeprägter symptomatischer Polyposis.
- Salzverlustsyndrom ⇒ Orale NaCl-Substitution in der warmen Jahreszeit.

Für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen (Frage 2) werden regelmäßig Kriterien erfasst wie subjektive Symptomatik und krankheitsbezogene Lebensqualität, Ernährungszustand und physiologische

## Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 13.10.2020

## Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung der zystischer Fibrose bei

- Kindern **ab 6 Jahren, die homozygot** sind für die F508del Mutation im CFTR-Gen
- Kindern **ab 6 Jahren, die heterozygot** sind für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.
- Kinder **ab 4 Monaten**, 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

Entwicklung, körperlicher Untersuchungsbefund, Lungenfunktionsbefund, Laborwerte und Bildgebung mittels Abdomen-Sonografie und Thorax-Röntgen/-MRT. Ein weiteres entscheidendes Kriterium ist der bakteriologische Befund aus Atemwegssekret, das alle 2–3 Monate mittels Rachenabstrich oder Sputum (eventuell nach Induktion mit hypertoner Kochsalz-Inhalation) gewonnen wird.

Eine Genotyp-spezifische Therapie (Frage 3) ist in Deutschland einerseits für Kinder ab einem Alter von sechs Monaten und einem Körpergewicht von 5 kg zugelassen, welche mindestens eine der in der dritten Indikations-Gruppe angegebenen CFTR-Mutationen aufweisen (R117H oder Gating-Mutationen entspr. Klasse III). Für diese Patienten wurde ein erheblicher positiver Effekt der oralen Therapie mit Ivacaftor (Kalydeco®) auf relevante Endpunkte gezeigt, so dass die Langzeitbehandlung mit dem CFTR-Modulator als Behandlungsstandard angesehen werden muss.

Andererseits steht für Kinder ab zwei Jahren mit Homozygotie für die F508del-Mutation (erste Indikationsgruppe) die Kombinationsbehandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) zur Verfügung, welche in Studien moderate Effekte auf Körpergewicht, Lungenfunktion und Exazerbationsfrequenz sowie ein akzeptables Sicherheitsprofil gezeigt hat. Die Therapieentscheidung wird in der Regel nach Aufklärung und gemeinsamer Abwägung von Nutzen und Risiken im Arzt-Patienten-Gespräch individuell getroffen, so dass dieser Modulator nicht zum allgemeinen Behandlungsstandard gerechnet werden kann.

Für die in der zweiten Indikationsgruppe genannten Patienten mit compound-Heterozygotie für F508del und eine der aufgeführten Minimalfunktions-Mutationen ist derzeit erst ab einem Alter von zwölf Jahren die Pharmakotherapie mit Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) oder einer Dreifachkombination von Tezacaftor/Elexacaftor/Ivacaftor (Kaftrio®) EU-weit zugelassen.

Zusätzlich zur eventuellen Pharmakotherapie mit einem der genannten CFTR-Modulatoren gelten die übrigen Behandlungsmaßnahmen wie oben ausgeführt für alle molekulargenetisch definierten Untergruppen von CF-Patienten als Therapie-Standard im Kindesalter.

Als Ergänzung dieser Angaben sind Verweise auf drei AWMF-Leitlinien zur Mukoviszidose-Therapie (5-7) sowie Konsensus-Empfehlungen der europäischen CF-Fachgesellschaft (8) wie der britischen (9) und US-amerikanischen Selbsthilfe-Organisationen (10) angefügt.

## Literatur

1. Stahl M, Wielputz MO, Ricklefs I et al.: Preventive Inhalation of Hypertonic Saline in Infants with Cystic Fibrosis (PRESIS). A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. Am J Respir Crit Care Med 2019; 199: 1238-1248.

## Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 13.10.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung der zystischer Fibrose bei

- Kindern **ab 6 Jahren, die homozygot** sind für die F508del Mutation im CFTR-Gen
- Kindern **ab 6 Jahren, die heterozygot** sind für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.
- Kinder **ab 4 Monaten**, 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

2. Stern M, Ellemunter H, Palm B et al.: S1-Leitlinie „Mukoviszidose (Cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pankreasinsuffizienz“: [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/LL\\_S1\\_mukoviszidose\\_ernaehrung\\_exokrine\\_pankreasinsuffizienz.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/LL_S1_mukoviszidose_ernaehrung_exokrine_pankreasinsuffizienz.pdf) (letzter Zugriff: 6. Oktober 2020). Leitlinie der der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE); AWMF-Register Nr. 068-020. Stand: Mai 2011.

3. Simon A, Schmitt-Grohe S, Erdmann U et al.: Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von Patienten mit Cystischer Fibrose (Mukoviszidose). Wiesbaden: mhp-Verlag GmbH, 2011.

4. Burkhart M, Wosniok J: Nährlich L (Hrsg.): Deutsches Mukoviszidose-Register. Berichtsband 2018. Bonn: Mukoviszidose e.V. & Mukoviszidose Institut gGmbH, 2019.

5. Hammermann J, Claßen M, Schmidt S et al.: S3-Leitlinie „Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie“: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/026-024I\\_S3\\_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie\\_2020-03\\_1\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-024I_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03_1_01.pdf) (letzter Zugriff: 6. Oktober 2020). AWMF-Register Nr. 026-024. Stand: 6. März 2020.

6. Müller FM, Bend J, Rietschel E et al.: S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose. Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von Pseudomonas aeruginosa“: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/026-022I\\_S3\\_Lungenerkrankung\\_bei\\_Mukoviszidose\\_Modul\\_1\\_2013-06-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-022I_S3_Lungenerkrankung_bei_Mukoviszidose_Modul_1_2013-06-abgelaufen.pdf) (letzter Zugriff: 6. Oktober 2020). AWMF-Register Nr. 026-022. Stand: Juni 2013.

7. Schwarz C, Düesberg U, Bend J et al.: S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose. Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit Pseudomonas aeruginosa“: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/020-018I\\_S3\\_Mukoviszidose\\_Modul\\_2\\_2017-08-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-018I_S3_Mukoviszidose_Modul_2_2017-08-01.pdf) (letzter Zugriff: 6. Oktober 2020). AWMF-Register Nr. 020-018. Stand: Juni 2017.

8. Castellani C, Duff AJA, Bell SC et al.: ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros 2018; 17: 153-178.

9. Cystic Fibrosis Trust (UK): Consensus documents: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/the-work-we-do/resources-for-cf-professionals/consensus-documents>. Letzter Zugriff: 6. Oktober 2020.

10. Cystic Fibrosis Foundation (USA): Clinical care guidelines: <https://www.cff.org/Care/Clinical-Care-Guidelines/>. Letzter Zugriff: 6. Oktober 2020.

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

**2020-B-295-z, 2020-B-296-z , 2020-B-297-z**

**Kontaktdaten**

*Dr. med. Jutta Hammermann, Stellvertretend für die AG Cystische Fibrose der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie*

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung der zystischer Fibrose bei

- Kindern **ab 6 Jahren, die homozygot** sind für die F508del Mutation im CFTR-Gen
- Kindern **ab 6 Jahren, die heterozygot** sind für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.
- Kinder **ab 4 Monaten**, 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

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei zystischer Fibrose bei Kindern? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Der Behandlungsstandard für Kinder mit Zystischer Fibrose (Mukoviszidose) richtet sich nach nationalen und internationalen Leitlinien. Er umfasst neben den Empfehlungen zur Therapie Empfehlungen zur initialen Diagnostik und Diagnosestellung, sowie zur ernährungstherapeutischen, physiotherapeutischen und psychosozialen Betreuung und Hygiene, sowie Empfehlungen zur Betreuung in von den Fachgesellschaften GPP (Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie), DGP (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie) in Zusammenarbeit mit dem Mukoviszidose e.V. zertifizierten Ambulanzen und Zentren.

Seit Einführung des Neugeborenencreenings auf Mukoviszidose im September 2016 wird die Diagnose häufig noch vor dem Auftreten deutlicher klinischer Symptome gestellt. Ziel ist es früh sowohl die Familien zu schulen, als auch nicht nur symptomatisch sondern auch präventiv zu behandeln um den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen, heißt zu verlangsamen.

Zu den Hygienemaßnahmen bei Mukoviszidose wird auf die Empfehlungen des Robert-Koch-Institutes verwiesen (Simon et al.).

Neben allen direkten Maßnahmen am Patienten, bzw. in direkter Interaktion mit den Familien, sollten die betreuenden Behandeln am nationalen Patientenregister teilnehmen, um fortlaufend Daten über den Zusammenhang bestimmter Therapie mit den Krankheitsverläufen retrospektiv, prospektiv und im europäischen und weltweiten Verlauf auswerten zu können und damit Therapie-Empfehlungen zu optimieren.

Der klinische Verlauf kann bereits ab Geburt und auch über die gesamte Kindheit hinweg sehr unterschiedlich sein - von schweren Beeinträchtigungen bereits zur und kurz nach Geburt (Mekoniumileus, Elektrolyt-Entgleisungen, Ikterus prolongatus, Pneumonien) bis hin zu fast symptomatischen Patienten. Der klinische Verlauf wird zum einen durch genetische Faktoren (Art und Kombination der CFTR-Funktion), aber auch durch andere klinische und soziale Co-Faktoren beeinflusst, die bislang nicht alle bekannt sind, so dass zur Diagnosestellung keine sichere Prognose über den Verlauf der Erkrankung abgegeben werden kann und die zur Verfügung stehenden Therapie-Maßnahmen immer individuell gesteuert werden müssen.

**Zur Diagnosestellung soll immer auch eine Genetische Diagnostik zur Feststellung der zugrunde liegenden CFTR-Mutationen erfolgen, um die Möglichkeiten für eine Mutations-spezifische Modulatortherapie zu eruieren.**

Im Folgenden sollen die grundsätzlich empfohlenen Basis-Therapie-Maßnahmen zur Therapie der Atemwegserkrankung bei Mukoviszidose, als auch zur Therapie der gastrointestinalen Erkrankung kurz dargestellt werden:

Physiotherapie im Sinne einer spezialisierten Physio-Atemtherapie soll zeitnah nach Diagnosestellung begonnen werden. Eine atemwegserweiternde Inhalation (Salbutamol) kann nach individuellem Ermessen vor der Physiotherapie durchgeführt werden.

Eine inhalative sekretolytische Therapie soll ab der Diagnosenstellung durchgeführt werden, ab dem Alter von 2 Jahren kann zusätzlich eine sekretolytische Therapie je nach Befund mit Dornase alpha durchgeführt werden. Eine atemwegserweiternden Therapie mit Salbutamol kann nach individuellen Befunden durchgeführt werden.

Bei Hinweisen für eine bronchiale Hyperreagibilität soll eine leitliniengerechte Therapie nach NVL Asthma eingeleitet werden.

Ab Diagnosestellung sollen regelmäßig Nasenspülungen mit Hypertoner Kochsalzlösung durchgeführt werden, als präventive oder therapeutische Maßnahme der Beteiligung der oberen Atemwege (chronische Rhinosinusitis, Polyposis nasi) bei Mukoviszidose.

Ca. 80% der Kinder mit Mukoviszidose haben eine exokrine Pankreasinsuffizienz, andere Patienten entwickeln diese erst später im Verlauf. Dementsprechend soll neben schulenden und ernährungstherapeutischen Maßnahmen (Supplementierung von Elektrolyten und Spurenelementen, hochkalorische Ernährung) direkt nach Diagnose einer exokrinen Pankreasinsuffizienz mit der Supplementierung von Pankreasenzymen begonnen werden. Bei unzureichender Wirkung muss neben einer Dosis-Anpassung ein Ausschluss anderer Störungen der Dünndarmfunktion erfolgen. Eine zusätzliche Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren oder Pankreas-Enzympräparaten mit anderem pH-Optimum muss individuell nach Klinik angepasst werden.

Bei Patienten ohne Pankreasinsuffizienz muss die Pankreasfunktion regelmäßig überprüft werden, da auch eine spätere Insuffizienz möglich ist.

Bei einer Leberbeteiligung kann Ursodesoxycholsäure gegeben werden.

Eine Natriumchlorid-Substitution soll auf individueller Basis abhängig von den regelmäßig erhobenen Befunden durchgeführt werden.

Kinder mit Mukoviszidose haben unabhängig von der Pankreasfunktion ein erhöhtes Risiko für einen Mangel an fettlöslichen Vitaminen (Vitamin A, D, E und K). Diese sollen regelmäßig kontrolliert und individuell substituiert werden um normale Serumspiegel zu erreichen.

Zink, Selen und Eisen sollen bei Mangel substituiert werden.

**Eine Therapie mit CFTR-Modulatoren (Ivacaftor, Lumacaftor, Tezacaftor, Elexacaftor) ist in Abhängigkeit der vorliegenden CFTR-Mutationen und des klinischen Verlaufes, zuwies der altersbeschränkten Zulassung empfohlen. Hierauf soll im unteren Abschnitt der Stellungnahme noch einmal näher eingegangen werden.**

Ab der Diagnosestellung werden regelmäßige mikrobiologische Untersuchungen der Keimflora der Lunge empfohlen, im jungen Alter zunächst durch Rachenabstriche, ab dem Zeitpunkt, wo Sputum expektoriert werden kann durch Untersuchung von Sputum-Proben. Ziel ist es bei Nachweis von pathogenen Erregern früh und effektiv zu behandeln, um diese möglichst zu eradizieren, sollte dies nicht möglich sein, ist eine Suppressionstherapie bei pulmonale Exazerbationen das Ziel. Erreger denen der besondere Augenmerk bei diesen Untersuchungen gilt, da sie bekanntermaßen zu einer chronischen Infektion und signifikanten Verschlechterung des Krankheitsverlaufes führen sind z.B. Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia, Achromobacter xylosoxidans, Stenotrophomonas maltophilia und weitere. Aber auch Bakterien wie Staph. aureus, H. Influenza, atypische Mykobakterien, etc. und Pilze wie Aspergillus fumigatus oder Exophiala dermatitidis können eine therapeutische Konsequenz haben. Je nach Erreger stehen orale, inhalative und intravenöse Antibiotika und Antimykotika zur Verfügung. Empfohlen sind mikrobiologische Untersuchungen alle 8 Wochen und bei pulmonale Exazerbationen bei Pseudomonat-negativen Patienten, bei Pseudomonas-positiven Patienten alle 3 Monate. Mindestens 1x/Jahr sollte eine Untersuchung auf atypische Mykobakterien erfolgen.

Spätestens ab dem 10. Lebensjahr sollen regelmäßige Kontrollen des Blutzuckers und der Glukose-Toleranz erfolgen da für Patienten mit Mukoviszidose ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Diabetes mellitus besteht. der entsprechend mit Insulin und/oder oralen Antidiabetika behandelt werden muss.

Bei Nachweis einer Polyposis nasi ist eine typische Therapie mit nasalen Steroiden empfohlen, bei mangelnder Wirkung kann eine operative Therapie notwendig sein.

Viele weitere Komplikationen sind auf Basis der zu Grunde liegenden Mukoviszidose-Erkrankung möglich und müssen individuell therapiert werden (Hämoptysen, Pneumothorax, Lungenatelektasen, Distales Intestinales Obstruktionssyndrom (DIOS), Leberzirrhose mit Portalen Hypertension, Allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA), etc.).

Bei schwersten pulmonale Verläufen kann im Einzelfall auch schon im Kindesalter eine Lungentransplantation als letzte Therapieoption für die fortgeschrittene Lungenerkrankung notwendig sein.

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von zystischer Fibrose bei Kindern, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Die Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen entstehen immer durch den individuellen Verlauf der Erkrankung beim einzelnen Patienten, individuelle Co-Faktoren und zusätzliche Erkrankungen, sowie soziale Kontext-Faktoren. Der Verlauf entscheidet dementsprechend über die Intensität der Therapie und die Notwendigkeit zusätzlicher Therapie-Maßnahmen, wie auch über die Möglichkeit einer Therapie-Deeskalation. Um die Therapie für jeden Mukoviszidose-Patient individuell gestalten zu können ist ein engmaschiges Monitoring in einer spezialisierten Ambulanz notwendig. Die Empfehlung ist, dass Kinder in den ersten beiden Lebensjahren je nach Verlauf alle 6-8 Wochen vorgestellt werden sollen, danach mindestens alle 3 Monate und grundsätzlich bei jeder Komplikation und pulmonale Exazerbationen.

Neben den individuellen Behandlungsentscheidungen zur Intensität der Basistherapie und notwendigen zusätzlichen Therapiemaßnahmen spielen auch die individuell zu Grunde liegenden CFTR-Mutationen für Behandlungsentscheidungen eine Rolle. Je nach CFTR-Mutationen stehen ab einem unterschiedlichen Alter CFTR-Modulatoren zur Therapie des Basisdefektes zur Verfügung. Der Einsatz dieser Moderatoren ist neben der CFTR-Mutation abhängig von der Alterszulassung, dem individuellen Krankheitsverlauf, der Verträglichkeit, patientenspezifischen Co-Faktoren und der individuellen Wirksamkeit.

Die Möglichkeiten und der Einsatz der spezifischen Modulator-Therapie im Einzelnen wird im nächsten Abschnitt nochmals dargestellt. Auch bei Erfüllung der genetischen Voraussetzungen muss der Einsatz jeder Modulator-Therapie im Einzelfall immer kritisch geprüft werden und die Wirksamkeit im Verlauf überprüft werden. Eine Modulator-Therapie kann die Basis-Therapie grundsätzlich nicht ersetzen, diese muss auch unter Einsatz eines Moderators weitergeführt werden.

**Literatur:**

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice Guidelines; Smyth A. et al

A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis; Mayer S.J. et al

Guidlines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening; Sermet-Gaudelus I. et al.

Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus; Döring G. et al.

S2-Konsensus-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“; Nährlich L. et al.

S3-Leitlinie „Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie“; Hammermann J. et al

Nutrition in patients with cystic fibrosis; Sinaasappel M. et al, JCF 2002

Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von Patienten mit Mukoviszidose; Simon et al. KRINKO 2012

S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa*; Müller F.. et al

S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“ Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*; Schwarz C. et al

NVL Asthma 09/2020; AWMF

**Folgende spezielle Patientenpopulation werden untersucht (hier diverse Mutationen (homozygot/heterozygot F508del; R117H-Mutationen; Gating-Mutationen)? Ergibt sich bei Berücksichtigung dieser Patientencharakteristika bzw. der beschriebenen Behandlungssituation eine andere Vergleichstherapie?**

Folgende Modulatoren stehen derzeit zur CFTR-mutationsspezifischen Therapie in Deutschland zur Verfügung und folgende Empfehlung wird ausgesprochen.

1. Ivacaftor (Kalydeco) zur Therapie von Patienten mit mindestens einer Gating-Mutation (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D) ab dem 6. LM => die Therapie mit Ivacaftor für Patienten mit mindestens einer der o.g. Gating-Mutationen wird empfohlen. Neben den in den Zulassungsstudien beschriebenen Effekten auf Lungenfunktion, Schweißtest, pulmonale Exazerbationen, Lebensqualität und BMI ist eine präventive Wirkung zu erwarten mit Verbesserung der Pankreas-Funktion und somit besserem Gedeihen, Hinauszögern der chronischen Lungenstruktur-Veränderungen und Stabilisierung der pulmonale Situation noch vor Eintreten einer schweren klinischen Symptomatik ist aufgrund des Wirkmechanismus zu erwarten. Eine Herabsetzung der Altersbeschränkung und somit Zulassung ab dem 4. Lebensmonat ist positiv zu bewerten
2. Ivacaftor (Kalydeco) zur Therapie von Patienten mit einer R117H-Mutation ab 18 Jahren => Bei Patienten mit einer R117H-Mutation ist bekannt, dass die klinische Symptomatik meist erst deutlich später einsetzt, als bei Patienten mit anderen Mutationen. Die Schwere der Symptomatik ist zudem abhängig vom Nachweis des Poly-T-Alleles im Zusammenhang mit der Mutation. So haben Patienten mit einem 5T-Allel häufig einen zwar deutlich später einsetzenden, dann jedoch klinisch symptomatischen Verlauf mit zunehmender pulmonale Symptomatik, Patienten mit einem 7T-Allel haben meist eine deutlich milderen bis asymptomatischen Verlauf, Patienten mit einem 9T-Allel sind meistens kaum bis asymptomatisch. Dementsprechend sollte bei Patienten mit einer R117H-Mutation immer das Poly-T-Allel mitbestimmt werden und der Einsatz von Ivacaftor auch davon und vom klinischen Verlauf abhängig gemacht werden. Da in der Literatur aber auch Einzelfälle von Kindern mit deutlicher klinischer Symptomatik und Einschränkungen der Lungenfunktion bei Nachweis einer R117H-Mutation beschrieben werden, sollte ein Einsatz des Medikamentes im Einzelfall auch schon vor dem 18. Geburtstag möglich sein.
3. Lumakftor/Ivakaftor (Orkambi) zur Therapie von Patienten homozygot für die Mutation F508del ab dem 2. Lebensjahr => Da bei Patienten mit einer Homozygotie F508del der klassische Verlauf einer Mukoviszidose-Erkrankung zu erwarten ist und eine exokrine Pankreasinsuffizienz fast immer vorliegt, ist der Einsatz ab dem Zulassungsalter zu empfehlen um die Pankreasfunktion positiv zu beeinflussen und pulmonale Exazerbationen vorzubeugen.
4. Tezakftor/Ivakaftor (Symkevi)+Ivakaftor (Kalydeco) zur Therapie von Patienten homozygot F508del ab dem 12. Lebensjahr => Im Einzelfall kann eine Therapie mit Tezakftor/Ivakaftor + Ivacaftor bessere klinische Effekte und weniger Nebenwirkungen (bronchiale Obstruktion, Leberenzym-Erhöhung) bewirken als eine Therapie mit Lumakftor/Ivakaftor, dementsprechend sollte diese Therapie-Option für die genannte Patientengruppe nach strenger Indikationsstellung zur Verfügung stehen - eine Herabsetzung der Altersbegrenzung ist auch hier zu empfehlen.
5. Tezakftor/Ivakaftor (Symkevi)+Ivakaftor (Kalydeco) zur Therapie von Patienten compound heterozygot für die Mutationen P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T => da dies die einzige Modulator-Therapie für die genannte Patientengruppe darstellt und die positiven Effekte aus den Zulassungsstudien sich im klinischen Alltag vor allem die pulmonale Exazerbationsrate und die Lebensqualität betreffend gute reproduzieren lassen ist ein frühzeitiger Einsatz und somit auch eine Herabsetzung der Altersgrenze zum Einsatz zu empfehlen.
6. Tezakftor/Elexacaftor/Ivakaftor (Kaftrio) + Ivacaftor (Kalydeco) => Diese Modulator-Therapie ist seit August 2020 für Patienten ab dem 12. Lebensjahr entweder homozygot F508del oder Compound heterozygot F508del + 1 Minimal Function-Mutation zugelassen. Anhand der Studienergebnisse ist ein Einsatz für diese Patientengruppen zu empfehlen. Bei Patienten homozygot F508del, welche unter einer Therapie mit Lumakftor/Ivakaftor oder Tezakftor/Ivakaftor + Ivacaftor einen stabilen Verlauf ohne

Einschränkung der Lungenfunktion oder pulmonale Exazerbationen ist der Zusatznutzen und damit der Zeitpunkt einer Umstellung der Therapie kritisch zu prüfen.

**Für alle Modulator-Therapien gilt, dass sie zum einen die Basistherapie nicht ersetzen sondern add on eingesetzt werden sollten und zum anderen, dass die Therapie engmaschig überwacht und auf ihre Wirksamkeit und Nebenwirkungen überprüft werden müssen.**

#### **Literatur:**

*Die Veröffentlichungen der primären Studien zur Wirksamkeit der CFTR-Modulatoren sind dem GBA im Rahmen der Zulassungsverfahren und der Bewertung durch das IQWiG bereits vorliegend und sollen hier nicht erneut aufgeführt werden, können jedoch bei Bedarf jederzeit nachgereicht werden.*

Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Use of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator therapy in patients with cystic fibrosis; Ren C.L. et al 2017

A systematic review of the clinical efficacy and safety of cftr-modulators in cystic fibrosis; Al-Rahim et al, 2019

Ivacaftor treatment in patients 6 to <12 months old with a CFTR gating mutation; Davies JC et al. 2018

Lung function decline is delayed but not decreased in patients with **cystic fibrosis** and the **R117H** gene mutation. Wagender JS et al, 2018

WS17.5 Patients with cystic fibrosis and the R117H mutation: The European experience  
Author links open overlay panel; Naehrlich L et al. 2015

Early pulmonary manifestation of cystic fibrosis in children with the DeltaF508/R117H-7T genotype; O'Sullivan BP et al. 2006