



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

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

Tezacaftor/Ivacaftor

Vom 17. Dezember 2020

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	15
4.	Verfahrensablauf	15
5.	Beschluss	17
6.	Anhang.....	31
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	31
B.	Bewertungsverfahren	41
1.	Bewertungsgrundlagen.....	41
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
2.2	Nutzenbewertung	41
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	41
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	41
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	41
2.2.4	Therapiekosten.....	41
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	42
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	43
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	48
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	49
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	49
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	51
5.1	Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.	51
5.2	Stellungnahme der Universitätsmedizin Essen- Dr.S.Sutharsan.....	82

5.3	Stellungnahme Carsten Schwarz für die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. (AGAM und DGP)	92
5.4	Stellungnahme Prof. Rainald Fischer Mukoviszidose-Zentrum München-West	106
5.5	Stellungnahme Dr. K. Poplawska /Universitätsmedizin Mainz	112
5.6	Stellungnahme der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)	119
5.7	Stellungnahme des BIO Deutschland e. V.	132
5.8	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	140
5.9	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	147
D.	Anlagen	154
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	154
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	167

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Die Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi) wurde am 1. Dezember 2018 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Symkevi zur Behandlung der zystischen Fibrose ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 16. Mai 2019 hat der G-BA über die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor im 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“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz

1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 4. März 2020 aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Dezember 2018 bis November 2019 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. Juli 2020 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 26. Juni 2020 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (A20-54) und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tezacaftor/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 Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi) gemäß Fachinformation

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.12.2020):

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.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA)

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

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

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

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

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

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

zu 1. Zur Therapie der CF sind folgende Arzneimittel zugelassen:

Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind“ ist Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (CFTR-Modulatoren) zugelassen.

Zur symptomatischen Behandlung der CF sind zusätzlich folgende Arzneimittel zugelassen:

Aztreonam, Carbocistein², Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa, Levofloxacin³, 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 „Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind“, liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Für Ivacaftor als Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor wurde für die Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren“ (Beschluss vom 20.02.2020) kein Zusatznutzen festgestellt
- Für LUM/IVA wurde für die Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren“ (Beschluss vom 2. Juni 2016) ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

Für Patienten die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, liegen folgende weitere Beschlüsse des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

² Für Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene mit CF zugelassen

³ Nur für erwachsene Patienten mit CF zugelassen

- Für LUM/IVA wurde für die Patientengruppe „Kinder im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 5 Jahren“ (Beschluss vom 15. August 2019) ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.
- Für LUM/IVA liegt für die Patientengruppe „Kinder im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 11 Jahren“ (Beschluss vom 2. August 2018) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten mit CF ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung. In der vorliegenden Evidenz wird eine Arzneimitteltherapie mit LUM/IVA empfohlen. In der vorliegenden Indikation wird deshalb LUM/IVA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Den Patienten sollte zusätzlich, sofern indiziert, eine symptomatische Therapie mit den oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung gestellt werden. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Ceftazidin, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion, z. B. durch Physiotherapie.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA + IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA + IVA und Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) vorgelegt. Dieser basiert auf insgesamt drei RCTs: Studie 106 (TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC), Studie VX12-809-103 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) und Studie VX12-809-104 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) mit Placebo als Brückenkomparator. In beiden Armen der Studien 106, 103 und 104 erhielten die Patienten zusätzlich eine bestmögliche symptomatische Therapie (BSC).

Aus den vorgelegten Daten im Dossier geht hervor, dass die Patienten zum Studieneinschluss und im Verlauf der Studien 106, 103 und 104 jeweils eine umfassende medikamentöse symptomatische Therapie erhielten, die u. a. Dornase alfa, Natriumchlorid, Pankreatin und Salbutamol sowie Antibiotika, Nahrungsergänzungsmittel und Kortikosteroide beinhaltete. Insgesamt ist davon auszugehen, dass zumindest eine angemessene (stabile) Basistherapie mit Mukolytika und Pankreasenzymen erfolgte.

Bei der zulassungsbegründenden Studie VX14-661-106 (nachfolgend Studie 106) handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte

Parallelgruppenstudie der Phase III. Die Patienten der Studie 106 wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (TEZ/IVA + IVA + BSC; N=251) oder den Vergleichsarm (Placebo + BSC; N=259) randomisiert, stratifiziert nach Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre), Geschlecht (männlich vs. weiblich) und FEV₁ (< 70% vs. ≥ 70%).

In die Studie 106 wurden Patienten ab 12 Jahren eingeschlossen, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und bei denen eine bestätigte Diagnose der zystischen Fibrose, definiert als Schweißchloridwert ≥ 60 mmol/l, vorlag. Die eingeschlossenen Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings einen FEV₁ von ≥ 40% und ≤ 90% des Normwertes für Alter, Geschlecht und Körpergröße aufweisen. Patienten, die bereits mit LUM/IVA behandelt worden sind, wurden von der Studienpopulation ausgeschlossen. Die Dosierung von TEZ/IVA und IVA erfolgte in der Studie 106 entsprechend der Fachinformation.

Bei den Studien VX12-809-103 und VX12-809-104 (nachfolgend Studien 103 und 104) handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudien der Phase III. In die Studie 103 wurden 559 Patienten und in die Studie 104 wurden 563 Patienten eingeschlossen und jeweils randomisiert im Verhältnis 1:1:1 den folgenden Studienarmen zugeteilt: LUM (600 mg, 1-mal täglich)/ IVA (250 mg, alle 12 Stunden), LUM (400 mg, alle 12 Stunden)/ IVA (250 mg, alle 12 Stunden) und Placebo. Für die Nutzenbewertung ist die nicht-zulassungskonforme Intervention LUM (600 mg, 1-mal täglich)/ IVA nicht relevant. In der Studie 103 wurden in die 3 Behandlungsarme jeweils 185 vs. 187 vs. 187 Patienten und in die Studie 104 jeweils 187 vs. 189 vs. 187 Patienten eingeschlossen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sind bis auf die Definition der bestätigten Diagnose der zystischen Fibrose weitgehend vergleichbar mit den für die Studie 106 beschriebenen Kriterien. Eine zystische Fibrose war in den Studien 103 und 104 definiert als ein Schweißchlorid-Wert von ≥ 60 mmol/l oder 2 zystische fibroseverursachende Mutationen und eine chronische sinopulmonale Erkrankung oder gastrointestinale / ernährungsbezogene Abnormitäten. Die Stratifizierungsfaktoren waren in beiden Studien identisch zu denen in der Studie 106: Alter (< 18 Jahre / ≥ 18 Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich), das FEV₁ als Prozent vom standardisierten Normalwert (< 70 % / ≥ 70 %).

Als primärer Endpunkt der Studien 106, 103 und 104 wurde die „absolute Veränderung des FEV₁%“ (Anteil des forcierten expiratorischen Einsekundenvolumens) erhoben. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

Die Behandlungsdauer betrug in den Studien 106, 103 und 104 jeweils 24 Wochen.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige, offene Extensionsstudie der Phase III VX14-661-110 (nachfolgend Studie 110; TEZ/IVA + IVA) mit Datenschnitt zu Woche 96 vorgelegt. In die Studie wurden sowohl Patienten mit homozygoter (Studien VX13-661-103, VX14-661-106, VX14-661-111) als auch mit heterozygoter F508del-Mutation (Studien VX14-661-107, VX14-661-108, VX14-661-109) im CFTR-Gen, eingeschlossen. Die Studie 110 wird aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In den Studien 106, 103 und 104 traten jeweils keine Todesfälle auf.

Morbidität

Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)

Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV_1), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als $FEV_1\%$ dargestellt wird, wurde in den Studien 106, 103 und 104 jeweils als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Im adjustierten indirekten Vergleich wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den $FEV_1\%$ zugunsten von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt.

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

Schweißchloridkonzentration (mmol/l)

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

Der Endpunkt Schweißchloridkonzentration wurde nur in der Studie 106 erfasst. In den Studien 103 und 104 wurde dieser Endpunkt jeweils nicht erhoben, sodass auf Basis der vorliegenden Daten kein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber LUM/IVA über den Brückenkomparator Placebo möglich war.

Pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung und i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen

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

Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich in der Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen operationalisiert als Ereignisrate pro Jahr kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen wurde im adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Ereignisrate pro Jahr ein statistisch signifikanter Nachteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt.

Die Ergebnisse des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs sind für diesen Endpunkt jedoch mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Der Brückenkomparator für den adjustierten indirekten Vergleich der Studien 106 (TEZ/IVA + IVA vs. Placebo) sowie 103 (LUM/IVA vs. Placebo) und 104 (LUM/IVA vs. Placebo) ist Placebo. Die Anzahl der Ereignisse pro Patientenjahre im Placebo-Arm der Studie 106 (TEZ/IVA + IVA vs. Placebo) ist mit 0,28 deutlich geringer als in den beiden Placebo-Armen der Studien mit LUM/IVA (Studie 103: 0,54; Studie 104: 0,69). Die Anzahl an pulmonalen Exazerbationen, die zu Hospitalisierungen führen, in den jeweiligen Verum-Armen liegen in den drei Studien dagegen in einer vergleichbaren Größenordnung: Studie 106 (TEZ/IVA + IVA vs. Placebo): 0,23; Studie 103 (LUM/IVA vs. Placebo): 0,21 und Studie 104 (LUM/IVA vs. Placebo): 0,27 pro Patientenjahr.

Zudem bestehen deutliche Imbalancen zwischen den Studien 106 und den Studien 103/104 hinsichtlich des Baseline-Parameters Region. In der Studie 106 stammte der überwiegende Teil der Patienten aus Europa, während in den Studien 103/104 der überwiegende Teil der Patienten in den USA eingeschlossen wurde. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Bedingungen einer Hospitalisierung von der Ausgestaltung des jeweiligen Gesundheitssystems abhängig sind, sind die Ergebnisse nicht valide interpretierbar.

Aufgrund dieser erheblichen Unsicherheiten und dem Ergebnis, dass sich in der Gesamtrate für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt hat, führt der festgestellte statistisch signifikante

Nachteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen in der Bewertung des G-BA jedoch nicht zu einer Ableitung eines geringeren Nutzens von TEZ/IVA + IVA.

Der Endpunkt i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen lässt keine weiteren Aussagen (z.B. über schwere Exazerbationen) zu, da die i.v.-Darreichung auch vom Erregerspektrum abhängig ist und nicht alleinig mit dem Schweregrad der pulmonalen Exazerbation korreliert.

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

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

Für die Domäne Atmungssystem wurde für die Patientenversion im indirekten adjustierten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt. Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges`g liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass die klinische Relevanz des in der Mittelwertdifferenz beobachteten Effektes nicht einschätzbar ist.

Für die Domänen des CFQ-R Domäne Gewichtsprobleme als auch für die gastrointestinale Domäne legt der pharmazeutische Unternehmer jeweils ausschließlich die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges`g vor. Für die Domäne Gewichtsprobleme als auch für die gastrointestinale Domäne konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score

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

Der Endpunkt absolute Veränderung im BMI z-score wurde in den Studien 106, 103 und 104 für Patienten unter 20 Jahre erhoben. Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI z-Score wurde im adjustierten indirekten Vergleich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über CFQ-R

Die Lebensqualität wurde anhand des validierten, krankheitsspezifischen Lebensqualitätsinstruments CFQ-R unter Verwendung der Patientenversion erfasst.

Für die einzelnen Domänen des CFQ-R legt der pharmazeutische Unternehmer jeweils ausschließlich die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges`g vor.

Für die Patientenversion wurde für die Domäne Therapiebelastung im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt. Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges`g liegt dabei nicht vollständig

außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass die klinische Relevanz des beobachteten Effektes nicht einschätzbar ist.

Für die Domänen körperliches Wohlbefinden, Gefühlslage, Vitalität, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild, Essstörungen und subjektive Gesundheitseinschätzung wurde im adjustierten indirekten Vergleich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt SUEs wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen abzüglich des der Grunderkrankung zystische Fibrose zuzuordnenden Preferred Term (PT) infektiöse pulmonale Exazerbationen vorgelegt. Durch die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu den SUEs geht ein Großteil der Ereignisse, die der Grunderkrankung zugeordnet werden können nicht in die Auswertungen ein.

Die Effektschätzung für den indirekten Vergleich für die Endpunkte SUEs und Therapieabbrüche aufgrund UEs ist nicht ausreichend ergebnissicher. Ein höherer oder geringerer Schaden von TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA ist damit jeweils nicht belegt.

Bei den spezifischen UEs wurde für den Endpunkt Ausschlag (PT) im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA + IVA und Lumacaftor/ivacaftor (LUM/IVA) herangezogen. Dieser basiert auf insgesamt drei RCTs: Studie 106 (TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC), Studie 103 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) und Studie 104 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) mit Placebo als Brückenkomparator. Aus dem indirekten adjustierten Vergleich ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

In den Studien 106, 103 und 104 traten jeweils keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen wurde im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Nachteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt.

Aufgrund bestehender Unsicherheiten hinsichtlich möglicher regionaler Unterschiede bei der Hospitalisierung und der Tatsache, dass in der Gesamtrate für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt wurde, führt der festgestellte Nachteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen in der Bewertung des G-BA jedoch nicht zu einer Ableitung eines geringeren Nutzens von TEZ/IVA + IVA.

Für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R wurde für die Patientenversion im indirekten adjustierten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt, wobei die klinische Relevanz nicht einschätzbar ist.

Für die Domäne Gewichtsprobleme als auch für die gastrointestinale Domäne des CFQ-R konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI z-Score wurde im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Morbidität zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied von TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.

In den Kategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen für TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in Kombination mit Ivacaftor (IVA) aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.“ Tezacaftor/Ivacaftor weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA + IVA und LUM/IVA herangezogen. Dieser basiert auf insgesamt drei RCTs: Studie 106 (TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC), Studie 103 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) und Studie 104 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) mit Placebo als Brückenkomparator. Aus dem indirekten adjustierten Vergleich ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

In den Studien 106, 103 und 104 traten jeweils keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen wurde im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Nachteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt.

Aufgrund bestehender Unsicherheiten hinsichtlich möglicher regionaler Unterschiede bei der Hospitalisierung und der Tatsache, dass in der Gesamtrate für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt wurde, führt der festgestellte Nachteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen in der Bewertung des G-BA jedoch nicht zu einer Ableitung eines geringeren Nutzens von TEZ/IVA + IVA.

Für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R wurde für die Patientenversion im indirekten adjustierten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt, wobei die klinische Relevanz nicht einschätzbar ist.

Für die Domäne Gewichtsprobleme als auch für die gastrointestinale Domäne des CFQ-R konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI z-Score wurde im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Morbidität zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied von TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.

In den Kategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen für TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA.

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

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (20. Februar 2020) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

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

Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen⁴.

Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6340 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 (8042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).

1. Der Anteil an Patienten mit bestätigter homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen liegt bei 46,4 %⁵ (3712 Patienten).
2. Der Anteil der Patienten ab 12 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 73,1 %⁵ (2713 Patienten).
3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,86 % ergeben sich 2384 Patienten in der Zielpopulation.

⁴ <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

⁵ Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2018. 2019 https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf.

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 Symkevi (Wirkstoffkombination: Tezacaftor/Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Oktober 2020):

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2020).

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tezacaftor/Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ivacaftor	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Lumacaftor/Ivacaftor	kontinuierlich, 2 x täglich alle 12h	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tezacaftor/ Ivacaftor	100 mg/ 150 mg	100 mg/ 150 mg	1 x 100 mg/ 150 mg	365	365 x 100 mg/ 150 mg
Ivacaftor	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Lumacaftor/ Ivacaftor	400 mg/ 250 mg	800 mg/ 500 mg	4 x 200 mg/ 125 mg	365	1460 x 200 mg/ 125 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tezacaftor/Ivacaftor	28 FTA	6.243,43 €	1,77 €	365,20 €	5.876,46 €
Ivacaftor	56 FTA	16.017,86 €	1,77 €	937,86 €	15.078,23 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Lumacaftor/Ivacaftor	112 FTA	11.771,75 €	1,77 €	689,09 €	11.080,89 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang

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

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

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. März 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 26. Juni 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Juni 2020 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 zur Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. September 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 9. November 2020 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Dezember 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. November 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. November 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. November 2020 2. Dezember 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Dezember 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der über eine Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines
Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio.
Euro Grenze:
Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit
Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot
bzgl. F508del))**

Vom 17. Dezember 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Oktober 2020 (BAnz AT 26.01.2021 B8), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Tezacaftor/Ivacaftor in der Fassung des Beschlusses vom 16. Mai 2019 (BAnz AT 06.06.2019 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor wie folgt ergänzt:

Tezacaftor/Ivacaftor

Beschluss vom: 17. Dezember 2020
In Kraft getreten am: 17. Dezember 2020
BAnz AT 08.02.2021 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. Oktober 2018):

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.12.2020):

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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Lumacaftor/Ivacaftor

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁶

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

⁶ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-54) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<p>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</p>		

Indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (TEZ/IVA + IVA; RCT VX14-661-106, 24 Wochen) vs. Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA; RCTs VX12-809-103 und VX12-809-104, 24 Wochen) über den Brückenkomparator Placebo:

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}		Placebo ^{a)}		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo					
VX14-661-106	251	0 (0)	258	0 (0)	–
LUM/IVA vs. Placebo					
VX12-809-103	182	0 (0)	184	0 (0)	–
VX12-809-104	187	0 (0)	186	0 (0)	–

Endpunkt- kategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}			Placebo ^{a)}			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
Morbidität							
FEV ₁ (absolute Veränderung) % ^{c)}							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	226	59,65 (14,69)	3,60 (7,17)	237	60,35 (15,65)	-1,47 (6,38)	4,79 [3,58; 6,00]; < 0,001
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	166	60,48 (14,29)	1,58 (7,60)	173	60,45 (13,22)	-0,67 (6,95)	2,41 [0,84; 3,97]; 0,003
VX12-809-104	173	60,59 (14,01)	2,53 (7,54)	177	60,37 (14,32)	-0,25 (7,10)	2,67 [1,13; 4,20]; < 0,001
Gesamt							2,54 [1,45; 3,63]; < 0,001
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{d)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							
							2,25 [0,62; 3,88]; 0,007 ^{e)}
Body Mass Index (BMI)							
BMI ([kg/m ²] absolute Veränderung)							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	237	20,96 (2,95)	0,19 (0,82)	245	21,12 (2,88)	0,12 (0,70)	0,06 [-0,08; 0,19]; 0,413
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	176	21,68 (3,17)	0,29 (1,08)	184	21,03 (2,96)	0,19 (0,98)	0,14 [-0,07; 0,34]; 0,191

Endpunkt- kategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}			Placebo ^{a)}			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^{b)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
VX12-809-104	180	21,32 (2,89)	0,40 (0,88)	183	21,02 (2,89)	0,05 (0,95)	0,36 [0,17; 0,54]; < 0,001
Gesamt							0,26 [0,12; 0,40]; < 0,001
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{d)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							-0,21 [-0,40; -0,01]; 0,037 ^{e)}
BMI (altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung^{f)})							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	76	-0,58 (0,95)	-0,06 (0,04)	74	-0,37 (0,83)	-0,02 (0,04)	-0,04 [-0,15; 0,07]; 0,471
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	58	-0,36 (0,81)	0,10 (0,37)	69	-0,59 (0,98)	0,04 (0,52)	0,08 [-0,06; 0,22]; 0,271
VX12-809-104	58	-0,33 (0,90)	0,15 (0,31)	53	-0,50 (0,89)	-0,05 (0,38)	0,22 [0,10; 0,35]; < 0,001
Gesamt ^{e)}							0,16 [0,06; 0,25]; < 0,001
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{g)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							-0,20 [-0,34; -0,05]; 0,007

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}		Placebo ^{a)}		Gruppenunterschied Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert		
	N	Anzahl Ereignisse (n _E /Patient enjahre) ^{h)}	N	Anzahl Ereignisse (n _E /Patienten- jahre) ^{h)}			
Morbidität							
pulmonale Exazerbationen							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	248	78 (0,69)	256	122 (1,05)	0,65 [0,48; 0,88]; 0,005		
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	182	73 (0,89)	184	112 (1,31)	0,66 [0,48; 0,92]; 0,014		
VX12-809-104	187	79 (0,93)	187	139 (1,62)	0,57 [0,42; 0,77]; < 0,001		
Gesamt					0,61 [0,49; 0,76]; < 0,001		
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{g)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA					1,06 [0,73; 1,55]; 0,760		
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	248	26 (0,23)	256	33 (0,28)	0,78 [0,44; 1,36]; 0,380		
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	182	17 (0,21)	184	46 (0,54)	0,38 [0,22; 0,66]; < 0,001		
VX12-809-104	187	23 (0,27)	187	59 (0,69)	0,39 [0,24; 0,64]; < 0,001		
Gesamt					0,38 [0,27; 0,56]; < 0,001		
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{g)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA					2,02 [1,03; 3,95]; 0,040		
Endpunkt- kategorie Endpunkt Domäne Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}			Placebo ^{a)}			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
Morbidität							
Symptomatik- Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) ^{i,j)}							
Atmungssystem							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	70,06 (16,81)	4,11 (15,88)	256	69,92 (16,64)	-1,36 (16,60)	5,11 [3,20; 7,02]; < 0,001
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	172	69,29 (17,42)	1,60 (16,92)	184	70,54 (16,03)	-0,50 (15,89)	1,51 [-1,58; 4,61]; 0,355

Endpunkt- kategorie Endpunkt Domäne Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}			Placebo ^{a)}			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
VX12-809-104	179	67,36 (18,54)	3,51 (18,76)	185	67,05 (18,39)	0,71 (17,06)	2,85 [-0,38; 6,08]; 0,098
Gesamt							2,15 [-0,08; 4,38]; 0,058
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{d)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							2,96 [0,03; 5,89] 0,048 ^{e)} Hedges' g: 0,29 [0,06; 0,52] ^{g)}
gastrointestinale Symptome							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	82,03 (16,22)	-0,52 (18,30)	256	80,47 (19,07)	0,82 (16,48)	-0,10 [-1,93; 1,72]; 0,911
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	171	81,97 (16,07)	-0,23 (16,58)	184	83,95 (16,62)	-0,18 (16,23)	-1,05 [-4,20; 2,09]; 0,511
VX12-809-104	179	82,83 (19,28)	-1,18 (15,04)	185	82,25 (19,22)	0,60 (18,41)	-1,65 [-4,72; 1,43]; 0,293
Gesamt ^{k)}							Hedges' g: -0,09 [-0,23; 0,06]; 0,252
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{l)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: 0,08 [-0,15; 0,30]; 0,514 ^{e)}
Gewichtsprobleme^{m)}							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	223	74,52 (32,47)	2,34 (27,59)	231	76,01 (30,77)	-1,22 (24,34)	0,51 [-2,89; 3,90]; 0,770
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	158	77,85 (33,49)	0,21 (28,02)	165	73,94 (33,56)	1,62 (27,74)	-0,50 [-5,69; 4,69]; 0,850
VX12-809-104	166	73,88 (34,21)	3,62 (28,43)	166	74,80 (32,33)	-1,60 (27,65)	4,86 [-0,47; 10,19]; 0,074
Gesamt ^{k)}							Hedges' g: 0,08 [-0,07; 0,23]; 0,292
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{l)}:							

Endpunkt- kategorie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}			Placebo ^{a)}			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte	Änderung	N	Werte	Änderung	
Endpunkt		Studien-	Studien-		Studien-	Studien-	
Domäne		beginn	ende		beginn	ende	
Vergleich		MW (SD)	MW (SD)		MW (SD)	MW (SD)	
Studie							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: -0,06 [-0,30; 0,18]; 0,623 ^{e)}

Endpunkt- kategorie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}			Placebo ^{a)}			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte	Änderung	N	Werte	Änderung	
Endpunkt		Studien-	Studien-		Studien-	Studien-	
Domäne		beginn	ende		beginn	ende	
Vergleich		MW (SD)	MW (SD)		MW (SD)	MW (SD)	
Studie							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)</i>^{h),i)}							
körperliches Wohlbefinden							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	77,56 (20,94)	2,01 (16,50)	256	78,23 (21,71)	-1,08 (14,78)	3,85 [1,88; 5,82]; < 0,001
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	171	79,03 (19,33)	-0,97 (17,83)	184	80,70 (19,23)	-2,21 (15,67)	0,80 [-2,59; 4,18]; 0,644
VX12-809-104	180	78,90 (19,75)	0,54 (19,14)	184	78,77 (21,01)	-3,89 (18,32)	4,28 [0,63; 7,93]; 0,022
Gesamt ^{k)}							Hedges' g: 0,14 [-0,01; 0,29]; 0,064
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{l)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: 0,17 [-0,06; 0,40]; 0,146 ^{e)}
Gefühlslage							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	82,61 (15,73)	-0,02 (12,01)	256	81,90 (16,18)	-0,37 (13,61)	0,59 [-1,02; 2,21]; 0,471
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	171	81,32 (16,09)	1,46 (13,41)	184	81,33 (15,02)	0,59 (11,89)	0,79 [-1,59; 3,17]; 0,514
VX12-809-104	180	90,25 (10,41)	1,97 (12,97)	184	83,91 (16,17)	-1,16 (11,30)	3,21 [0,88; 5,54]; 0,007
Gesamt ^{k)}							Hedges' g: 0,17 [0,02; 0,32]; 0,024
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{l)}:							

Endpunkt- kategorie Endpunkt Domäne Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}			Placebo ^{a)}			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: -0,11 [-0,34; 0,12]; 0,343 ^{e)}
Vitalität ^{m)}							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	223	64,58 (18,59)	-0,61 (18,38)	231	62,25 (17,92)	-1,22 (15,85)	2,30 [0,10; 4,49]; 0,040
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	157	64,78 (17,55)	-1,17 (16,81)	166	64,56 (16,48)	-2,39 (15,69)	1,04 [-2,37; 4,45]; 0,550
VX12-809-104	167	63,62 (18,05)	0,70 (18,75)	165	62,70 (17,09)	-1,88 (16,85)	2,86 [-0,68; 6,39]; 0,113
Gesamt ^{k)}							Hedges' g: 0,11 [-0,04; 0,26]; 0,155
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{l)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: 0,05 [-0,19; 0,29]; 0,694 ^{e)}
soziale Einschränkungen							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	72,06 (16,85)	0,82 (12,24)	256	73,93 (16,32)	-1,06 (12,21)	1,52 [0,03; 3,01]; 0,045
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	173	74,02 (16,54)	-1,74 (12,72)	184	73,29 (17,17)	-1,44 (13,45)	-0,30 [-2,86; 2,27]; 0,821
VX12-809-104	180	74,46 (16,42)	-1,40 (14,50)	185	73,27 (16,71)	-2,68 (13,64)	1,40 [-1,28; 4,08]; 0,306
Gesamt ^{k)}							Hedges' g: 0,04 [-0,10; 0,18]; 0,587
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{l)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							0,12 [-0,10; 0,35]; 0,288 ^{e)}
Rollenfunktion ^{m)}							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	223	83,93 (17,02)	1,73 (14,04)	230	84,02 (16,79)	0,31 (14,15)	1,53 [-0,31; 3,37]; 0,103
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	157	82,72 (16,35)	0,69 (13,28)	166	84,74 (17,50)	-1,81 (14,06)	2,16 [-0,72; 5,04]; 0,140

Endpunkt- kategorie Endpunkt Domäne Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}			Placebo ^{a)}			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
VX12-809-104	166	83,86 (15,70)	0,72 (17,63)	166	84,03 (17,76)	-2,55 (15,96)	3,08 [-0,29; 6,44]; 0,073
Gesamt ^{k)}							Hedges' g: 0,17 [0,01; 0,32]; 0,034
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{l)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: -0,04 [-0,28; 0,20]; 0,756 ^{e)}
Körperbild							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	76,30 (22,09)	0,05 (14,80)	256	77,47 (23,15)	1,68 (14,70)	-0,51 [-2,31; 1,29]; 0,577
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	173	77,91 (21,89)	2,05 (16,97)	184	76,94 (22,66)	2,90 (16,89)	-0,56 [-3,75; 2,64]; 0,732
VX12-809-104	180	78,29 (21,07)	1,51 (15,39)	185	77,13 (22,47)	-0,30 (18,83)	2,10 [-1,18; 5,38]; 0,209
Gesamt ^{k)}							Hedges' g: 0,05 [-0,09; 0,19]; 0,498
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{l)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: -0,10 [-0,32; 0,13]; 0,406 ^{e)}
Essstörungen							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	89,74 (17,34)	-0,63 (13,64)	256	91,15 (17,06)	-0,84 (12,73)	1,05 [-0,59; 2,70]; 0,209
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	172	90,89 (15,70)	0,36 (15,66)	183	92,58 (15,20)	-1,03 (12,02)	0,90 [-1,67; 3,47]; 0,492
VX12-809-104	180	93,02 (13,89)	-1,67 (14,11)	185	91,27 (16,40)	-2,94 (16,34)	1,69 [-1,28; 4,65]; 0,263
Gesamt ^{k)}							Hedges' g: 0,09 [-0,06; 0,24]; 0,225
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{l)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: 0,01 [-0,22; 0,24]; 0,911 ^{e)}
Therapiebelastung							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							

Endpunkt- kategorie Endpunkt Domäne Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}			Placebo ^{a)}			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
VX14-661-106	246	60,53 (19,69)	2,88 (13,77)	256	62,11 (20,02)	-0,68 (13,03)	3,37 [1,65; 5,10]; < 0,001
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	173	57,73 (19,90)	3,43 (13,53)	184	57,86 (18,02)	2,29 (14,03)	1,12 [-1,58; 3,81]; 0,416
VX12-809-104	180	57,87 (21,25)	2,56 (18,28)	185	57,11 (20,15)	3,09 (17,84)	-0,19 [-3,48; 3,10]; 0,909
Gesamt ^{k)}							Hedges' g: 0,03 [-0,11; 0,18]; 0,649
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{l)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: 0,28 [0,05; 0,51]; 0,018 ^{e)}
subjektive Gesundheitseinschätzung ^{m)}							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	223	64,35 (21,36)	1,82 (15,66)	231	64,90 (20,33)	-2,60 (17,35)	3,20 [1,15; 5,24]; 0,002
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	159	64,59 (20,79)	1,12 (18,62)	166	69,36 (19,70)	-2,68 (15,52)	2,32 [-1,19; 5,83]; 0,195
VX12-809-104	167	66,00 (20,49)	0,67 (16,95)	166	65,49 (20,79)	-1,67 (15,78)	2,40 [-0,84; 5,63]; 0,146
Gesamt ^{k)}							Hedges' g: 0,14 [-0,02; 0,29]; 0,081
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^{l)}:							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: 0,10 [-0,14; 0,34]; 0,404 ^{e)}

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}		Placebo ^{a)}		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UEs ⁿ⁾ (ergänzend dargestellt)					
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo					
VX14-661-106	251	222 (88,5)	258	242 (93,8)	–
LUM/IVA vs. Placebo					
VX12-809-103	182	171 (94,0)	184	167 (90,8)	–

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}		Placebo ^{a)}		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
VX12-809-104	187	173 (92,5)	186	175 (94,1)	–
SUEs ⁿ⁾					
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo					
VX14-661-106	251	14 (5,6)	258	26 (10,1)	0,55 [0,30;1,04]; 0,064
LUM/IVA vs. Placebo					
VX12-809-103	182	19 (10,4)	184	15 (8,2)	1,28 [0,67;2,44]; 0,453
VX12-809-104	187	10 (5,3)	186	17 (9,1)	0,59 [0,28;1,24]; 0,164
Gesamt					0,92 [0,56;1,50]; 0,738
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^{d)}:					
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA					
Abbruch wegen UEs					
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo					
VX14-661-106	251	7 (2,8)	258	8 (3,1)	0,90 [0,33; 2,44]; 0,835
LUM/IVA vs. Placebo					
VX12-809-103	182	6 (3,3)	184	4 (2,2)	1,52 [0,44; 5,28]; 0,513
VX12-809-104	187	11 (5,9)	186	2 (1,1)	5,47 [1,23; 24,34]; 0,026
Gesamt					2,57 [0,99; 6,70]; 0,053
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^{d)}:					
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA					
Ausschlag (PT, UE)					
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo					
VX14-661-106	251	4 (1,6)	258	13 (5,0)	0,32 [0,10; 0,96]; 0,032 ^{e)}
LUM/IVA vs. Placebo					
VX12-809-103	182	7 (3,8)	184	2 (1,1)	3,54 [0,75; 16,81]; 0,097 ^{e)}
VX12-809-104	187	18 (9,6)	186	5 (2,7)	3,58 [1,36; 9,44]; 0,005 ^{e)}
Gesamt					3,57 [1,57; 8,13]; 0,002
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^{d)}:					
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA					
0,09 [0,02; 0,35]; < 0,001					
<p>a) Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.</p> <p>b) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte zu Studienbeginn können auf mehr, die Werte zu Studienende auf weniger Patientinnen und Patienten basieren.</p> <p>c) Primärer Endpunkt der Studien VX14-661-106, VX12-809-103, VX12-809-104</p> <p>d) Indirekter Vergleich nach Bucher</p> <p>e) Berechnung des IQWiG</p> <p>f) Nur für Patienten < 20 Jahre</p> <p>g) Berechnung des IQWiG; indirekter Vergleich nach Bucher</p>					

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^{a)} bzw. LUM/IVA ^{a)}		Placebo ^{a)}		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>h) Die Ereignisrate (n_E/Patientenjahre) berechnet sich aus der Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre (Summe der Beobachtungsdauer aller in die Analyse eingegangenen Patientinnen und Patienten)</p> <p>i) höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Tezacaftor/Ivacaftor</p> <p>j) Domänen zur Symptomatik, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt</p> <p>k) Metaanalyse mit festem Effekt anhand des Effektmaßes Hedges`g; keine Angaben zu MD</p> <p>l) indirekter Vergleich nach Bucher anhand des Effektmaßes Hedges`g; keine Angabe zu MD</p> <p>m) Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen</p> <p>n) ohne Erfassung des PT „infektiöse pulmonale Exazerbationen“</p> <p>o) Keine Darstellung von Effektschätzern, da auf der Interventionsseite des indirekten Vergleichs nur 1 Studie mit endpunktspezifisch hohem Verzerrungspotenzial vorliegt</p> <p>Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LUM: Lumacaftor; MD: Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n_E: Anzahl der Ereignisse; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

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

Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.
ca. 2400 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 Symkevi (Wirkstoffkombination: Tezacaftor/Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Oktober 2020):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tezacaftor/Ivacaftor	76.603,85 €
Ivacaftor	98.277,75 €
Gesamt	174.881,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Lumacaftor/Ivacaftor	144.447,32 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Dezember 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 17. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 8. Februar 2021
BAZ AT 08.02.2021 B2
Seite 1 von 10

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)
Tezacaftor/Ivacaftor
(Neubewertung eines Orphan Drugs
nach Überschreitung der 50 Mio. Euro-Grenze:
Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten
ab 12 Jahren (homozygot bezüglich F508del))**

Vom 17. Dezember 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAZ, Nr. 49a vom 31. März 2009), der durch die Bekanntmachung vom 15. Oktober 2020 (BAZ AT 26.01.2021 B8) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Tezacaftor/Ivacaftor in der Fassung des Beschlusses vom 16. Mai 2019 (BAZ AT 06.06.2019 B2) werden aufgehoben.
- Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor wie folgt ergänzt:

Tezacaftor/Ivacaftor

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 31. Oktober 2018):

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Dezember 2020):

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.

- Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Lumacaftor/Ivacaftor

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-54) sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

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

Indirekter Vergleich: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (TEZ/IVA + IVA; RCT VX14-661-106, 24 Wochen) vs. Luma-caftor/Ivacaftor (LUM/IVA; RCTs VX12-809-103 und VX12-809-104, 24 Wochen) über den Brückenkomparator Placebo:

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^a bzw. LUM/IVA ^a		Placebo ^a		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

Mortalität

Gesamtmortalität

TEZ/IVA + IVA vs. Placebo

VX14-661-106	251	0 (0)	258	0 (0)	-
--------------	-----	-------	-----	-------	---

LUM/IVA vs. Placebo

VX12-809-103	182	0 (0)	184	0 (0)	-
VX12-809-104	187	0 (0)	186	0 (0)	-

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^a bzw. LUM/IVA ^a			Placebo ^a			Gruppenunterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	

Morbidität

FEV₁ (absolute Veränderung) %^c

TEZ/IVA + IVA vs. Placebo

VX14-661-106	226	59,65 (14,69)	3,60 (7,17)	237	60,35 (15,65)	-1,47 (6,38)	4,79 [3,58; 6,00]; < 0,001
--------------	-----	------------------	----------------	-----	------------------	-----------------	-------------------------------

LUM/IVA vs. Placebo

VX12-809-103	166	60,48 (14,29)	1,58 (7,60)	173	60,45 (13,22)	-0,67 (6,95)	2,41 [0,84; 3,97]; 0,003
VX12-809-104	173	60,59 (14,01)	2,53 (7,54)	177	60,37 (14,32)	-0,25 (7,10)	2,67 [1,13; 4,20]; < 0,001

Gesamt

							2,54 [1,45; 3,63]; < 0,001
--	--	--	--	--	--	--	-------------------------------

indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^d:

TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA	2,25 [0,62; 3,88]; 0,007 ^e
---------------------------	--

Body Mass Index (BMI)

BMI ([kg/m²] absolute Veränderung)

TEZ/IVA + IVA vs. Placebo	
---------------------------	--



Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^a bzw. LUM/IVA ^a			Placebo ^a			Gruppenunterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^b	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
VX14-661-106	237	20,96 (2,95)	0,19 (0,82)	245	21,12 (2,88)	0,12 (0,70)	0,06 [-0,08; 0,19]; 0,413
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	176	21,68 (3,17)	0,29 (1,08)	184	21,03 (2,96)	0,19 (0,98)	0,14 [-0,07; 0,34]; 0,191
VX12-809-104	180	21,32 (2,89)	0,40 (0,88)	183	21,02 (2,89)	0,05 (0,95)	0,36 [0,17; 0,54]; < 0,001
Gesamt							0,26 [0,12; 0,40]; < 0,001
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d :							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							-0,21 [-0,40; -0,01]; 0,037 ^e
BMI (altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung ^f)							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	76	-0,58 (0,95)	-0,06 (0,04)	74	-0,37 (0,83)	-0,02 (0,04)	-0,04 [-0,15; 0,07]; 0,471
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	58	-0,36 (0,81)	0,10 (0,37)	69	-0,59 (0,98)	0,04 (0,52)	0,08 [-0,06; 0,22]; 0,271
VX12-809-104	58	-0,33 (0,90)	0,15 (0,31)	53	-0,50 (0,89)	-0,05 (0,38)	0,22 [0,10; 0,35]; < 0,001
Gesamt ^e							0,16 [0,06; 0,25]; < 0,001
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^g :							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							-0,20 [-0,34; -0,05]; 0,007
Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^a bzw. LUM/IVA ^a		Placebo ^a		Gruppenunterschied Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert		
	N	Anzahl Ereignisse (n _E /Patientenjahre) ^h	N	Anzahl Ereignisse (n _E /Patientenjahre) ^h			
Morbidität							
pulmonale Exazerbationen							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	248	78 (0,69)	256	122 (1,05)	0,65 [0,48; 0,88]; 0,005		
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	182	73 (0,89)	184	112 (1,31)	0,66 [0,48; 0,92]; 0,014		
VX12-809-104	187	79 (0,93)	187	139 (1,62)	0,57 [0,42; 0,77]; < 0,001		
Gesamt					0,61 [0,49; 0,76]; < 0,001		
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^g :							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA					1,06 [0,73; 1,55]; 0,760		



Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^a bzw. LUM/IVA ^a		Placebo ^a			Gruppenunterschied Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert	
	N	Anzahl Ereignisse (n _E /Patientenjahre) ^h	N	Anzahl Ereignisse (n _E /Patientenjahre) ^h			
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	248	26 (0,23)	256	33 (0,28)		0,78 [0,44; 1,36]; 0,380	
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	182	17 (0,21)	184	46 (0,54)		0,38 [0,22; 0,66]; < 0,001	
VX12-809-104	187	23 (0,27)	187	59 (0,69)		0,39 [0,24; 0,64]; < 0,001	
Gesamt						0,38 [0,27; 0,56]; < 0,001	
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^g :							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA						2,02 [1,03; 3,95]; 0,040	
Endpunktkategorie Endpunkt Domäne Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^a bzw. LUM/IVA ^a			Placebo ^a			Gruppenunterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
Morbidität							
<i>Symptomatik – Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^{i, j}</i>							
Atmungssystem							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	70,06 (16,81)	4,11 (15,88)	256	69,92 (16,64)	-1,36 (16,60)	5,11 [3,20; 7,02]; < 0,001
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	172	69,29 (17,42)	1,60 (16,92)	184	70,54 (16,03)	-0,50 (15,89)	1,51 [-1,58; 4,61]; 0,355
VX12-809-104	179	67,36 (18,54)	3,51 (18,76)	185	67,05 (18,39)	0,71 (17,06)	2,85 [-0,38; 6,08]; 0,098
Gesamt						2,15 [-0,08; 4,38]; 0,058	
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d :							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA						2,96 [0,03; 5,89] 0,048 ^g Hedges' g: 0,29 [0,06; 0,52] ^g	
gastrointestinale Symptome							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	82,03 (16,22)	-0,52 (18,30)	256	80,47 (19,07)	0,82 (16,48)	-0,10 [-1,93; 1,72]; 0,911
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	171	81,97 (16,07)	-0,23 (16,58)	184	83,95 (16,62)	-0,18 (16,23)	-1,05 [-4,20; 2,09]; 0,511
VX12-809-104	179	82,83 (19,28)	-1,18 (15,04)	185	82,25 (19,22)	0,60 (18,41)	-1,65 [-4,72; 1,43]; 0,293



Endpunktkategorie Endpunkt Domäne Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^a bzw. LUM/IVA ^a			Placebo ^a			Gruppenunterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
Gesamt ^k							Hedges' g: -0,09 [-0,23; 0,06]; 0,252
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^l :							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: 0,08 [-0,15; 0,30]; 0,514 ^e
Gewichtsprobleme ^m							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	223	74,52 (32,47)	2,34 (27,59)	231	76,01 (30,77)	-1,22 (24,34)	0,51 [-2,89; 3,90]; 0,770
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	158	77,85 (33,49)	0,21 (28,02)	165	73,94 (33,56)	1,62 (27,74)	-0,50 [-5,69; 4,69]; 0,850
VX12-809-104	166	73,88 (34,21)	3,62 (28,43)	166	74,80 (32,33)	-1,60 (27,65)	4,86 [-0,47; 10,19]; 0,074
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,08 [-0,07; 0,23]; 0,292
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^l :							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: -0,06 [-0,30; 0,18]; 0,623 ^e
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)</i> ^{h, i}							
körperliches Wohlbefinden							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	77,56 (20,94)	2,01 (16,50)	256	78,23 (21,71)	-1,08 (14,78)	3,85 [1,88; 5,82]; < 0,001
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	171	79,03 (19,33)	-0,97 (17,83)	184	80,70 (19,23)	-2,21 (15,67)	0,80 [-2,59; 4,18]; 0,644
VX12-809-104	180	78,90 (19,75)	0,54 (19,14)	184	78,77 (21,01)	-3,89 (18,32)	4,28 [0,63; 7,93]; 0,022
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,14 [-0,01; 0,29]; 0,064
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^l :							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: 0,17 [-0,06; 0,40]; 0,146 ^e
Gefühlslage							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	82,61 (15,73)	-0,02 (12,01)	256	81,90 (16,18)	-0,37 (13,61)	0,59 [-1,02; 2,21]; 0,471



Endpunktkategorie Endpunkt Domäne Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^a bzw. LUM/IVA ^a			Placebo ^a			Gruppenunterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	171	81,32 (16,09)	1,46 (13,41)	184	81,33 (15,02)	0,59 (11,89)	0,79 [-1,59; 3,17]; 0,514
VX12-809-104	180	90,25 (10,41)	1,97 (12,97)	184	83,91 (16,17)	-1,16 (11,30)	3,21 [0,88; 5,54]; 0,007
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,17 [0,02; 0,32]; 0,024
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^l :							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: -0,11 [-0,34; 0,12]; 0,343 ^e
Vitalität ^m							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	223	64,58 (18,59)	-0,61 (18,38)	231	62,25 (17,92)	-1,22 (15,85)	2,30 [0,10; 4,49]; 0,040
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	157	64,78 (17,55)	-1,17 (16,81)	166	64,56 (16,48)	-2,39 (15,69)	1,04 [-2,37; 4,45]; 0,550
VX12-809-104	167	63,62 (18,05)	0,70 (18,75)	165	62,70 (17,09)	-1,88 (16,85)	2,86 [-0,68; 6,39]; 0,113
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,11 [-0,04; 0,26]; 0,155
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^l :							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: 0,05 [-0,19; 0,29]; 0,694 ^e
soziale Einschränkungen							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	72,06 (16,85)	0,82 (12,24)	256	73,93 (16,32)	-1,06 (12,21)	1,52 [0,03; 3,01]; 0,045
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	173	74,02 (16,54)	-1,74 (12,72)	184	73,29 (17,17)	-1,44 (13,45)	-0,30 [-2,86; 2,27]; 0,821
VX12-809-104	180	74,46 (16,42)	-1,40 (14,50)	185	73,27 (16,71)	-2,68 (13,64)	1,40 [-1,28; 4,08]; 0,306
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,04 [-0,10; 0,18]; 0,587
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^l :							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							0,12 [-0,10; 0,35]; 0,288 ^e
Rollenfunktion ^m							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							



Endpunktkategorie Endpunkt Domäne Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^a bzw. LUM/IVA ^a			Placebo ^a			Gruppenunterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
VX14-661-106	223	83,93 (17,02)	1,73 (14,04)	230	84,02 (16,79)	0,31 (14,15)	1,53 [-0,31; 3,37]; 0,103
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	157	82,72 (16,35)	0,69 (13,28)	166	84,74 (17,50)	-1,81 (14,06)	2,16 [-0,72; 5,04]; 0,140
VX12-809-104	166	83,86 (15,70)	0,72 (17,63)	166	84,03 (17,76)	-2,55 (15,96)	3,08 [-0,29; 6,44]; 0,073
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,17 [0,01; 0,32]; 0,034
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^l :							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: -0,04 [-0,28; 0,20]; 0,756 ^e
Körperbild							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	76,30 (22,09)	0,05 (14,80)	256	77,47 (23,15)	1,68 (14,70)	-0,51 [-2,31; 1,29]; 0,577
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	173	77,91 (21,89)	2,05 (16,97)	184	76,94 (22,66)	2,90 (16,89)	-0,56 [-3,75; 2,64]; 0,732
VX12-809-104	180	78,29 (21,07)	1,51 (15,39)	185	77,13 (22,47)	-0,30 (18,83)	2,10 [-1,18; 5,38]; 0,209
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,05 [-0,09; 0,19]; 0,498
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^l :							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: -0,10 [-0,32; 0,13]; 0,406 ^e
Essstörungen							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	89,74 (17,34)	-0,63 (13,64)	256	91,15 (17,06)	-0,84 (12,73)	1,05 [-0,59; 2,70]; 0,209
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	172	90,89 (15,70)	0,36 (15,66)	183	92,58 (15,20)	-1,03 (12,02)	0,90 [-1,67; 3,47]; 0,492
VX12-809-104	180	93,02 (13,89)	-1,67 (14,11)	185	91,27 (16,40)	-2,94 (16,34)	1,69 [-1,28; 4,65]; 0,263
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,09 [-0,06; 0,24]; 0,225
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^l :							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: 0,01 [-0,22; 0,24]; 0,911 ^e



Endpunktkategorie Endpunkt Domäne Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^a bzw. LUM/IVA ^a			Placebo ^a			Gruppenunterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
Therapiebelastung							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	246	60,53 (19,69)	2,88 (13,77)	256	62,11 (20,02)	-0,68 (13,03)	3,37 [1,65; 5,10]; < 0,001
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	173	57,73 (19,90)	3,43 (13,53)	184	57,86 (18,02)	2,29 (14,03)	1,12 [-1,58; 3,81]; 0,416
VX12-809-104	180	57,87 (21,25)	2,56 (18,28)	185	57,11 (20,15)	3,09 (17,84)	-0,19 [-3,48; 3,10]; 0,909
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,03 [-0,11; 0,18]; 0,649
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^l :							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: 0,28 [0,05; 0,51]; 0,018 ^e
subjektive Gesundheitseinschätzung ^m							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	223	64,35 (21,36)	1,82 (15,66)	231	64,90 (20,33)	-2,60 (17,35)	3,20 [1,15; 5,24]; 0,002
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	159	64,59 (20,79)	1,12 (18,62)	166	69,36 (19,70)	-2,68 (15,52)	2,32 [-1,19; 5,83]; 0,195
VX12-809-104	167	66,00 (20,49)	0,67 (16,95)	166	65,49 (20,79)	-1,67 (15,78)	2,40 [-0,84; 5,63]; 0,146
Gesamt ^k							Hedges' g: 0,14 [-0,02; 0,29]; 0,081
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^l :							
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA							Hedges' g: 0,10 [-0,14; 0,34]; 0,404 ^e
Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^a bzw. LUM/IVA ^a		Placebo ^a		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)			
Nebenwirkungen							
UEs ⁿ (ergänzend dargestellt)							
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo							
VX14-661-106	251	222 (88,5)	258	242 (93,8)	-		
LUM/IVA vs. Placebo							
VX12-809-103	182	171 (94,0)	184	167 (90,8)	-		
VX12-809-104	187	173 (92,5)	186	175 (94,1)	-		
SUEs ⁿ							



Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	TEZ/IVA + IVA ^a bzw. LUM/IVA ^a		Placebo ^a		Gruppenunterschied RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo					
VX14-661-106	251	14 (5,6)	258	26 (10,1)	0,55 [0,30; 1,04]; 0,064
LUM/IVA vs. Placebo					
VX12-809-103	182	19 (10,4)	184	15 (8,2)	1,28 [0,67; 2,44]; 0,453
VX12-809-104	187	10 (5,3)	186	17 (9,1)	0,59 [0,28; 1,24]; 0,164
Gesamt					0,92 [0,56; 1,50]; 0,738
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d :					- ^o
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA					
Abbruch wegen UEs					
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo					
VX14-661-106	251	7 (2,8)	258	8 (3,1)	0,90 [0,33; 2,44]; 0,835
LUM/IVA vs. Placebo					
VX12-809-103	182	6 (3,3)	184	4 (2,2)	1,52 [0,44; 5,28]; 0,513
VX12-809-104	187	11 (5,9)	186	2 (1,1)	5,47 [1,23; 24,34]; 0,026
Gesamt					2,57 [0,99; 6,70]; 0,053
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d :					- ^o
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA					
Ausschlag (PT, UE)					
TEZ/IVA + IVA vs. Placebo					
VX14-661-106	251	4 (1,6)	258	13 (5,0)	0,32 [0,10; 0,96]; 0,032 ^e
LUM/IVA vs. Placebo					
VX12-809-103	182	7 (3,8)	184	2 (1,1)	3,54 [0,75; 16,81]; 0,097 ^e
VX12-809-104	187	18 (9,6)	186	5 (2,7)	3,58 [1,36; 9,44]; 0,005 ^e
Gesamt					3,57 [1,57; 8,13]; 0,002
indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren ^d :					- ^o
TEZ/IVA + IVA vs. LUM/IVA					0,09 [0,02; 0,35]; < 0,001

a Die Behandlung erfolgte vor dem Hintergrund einer symptomatischen Begleittherapie.

b Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte zu Studienbeginn können auf mehr, die Werte zu Studienende auf weniger Patientinnen und Patienten basieren.

c Primärer Endpunkt der Studien VX14-661-106, VX12-809-103, VX12-809-104

d Indirekter Vergleich nach Bucher

e Berechnung des IQWiG

f Nur für Patienten < 20 Jahre



- g Berechnung des IQWiG; indirekter Vergleich nach Bucher
- h Die Ereignisrate (n_E /Patientenjahre) berechnet sich aus der Gesamtanzahl der Ereignisse geteilt durch die Gesamtanzahl der Jahre (Summe der Beobachtungsdauer aller in die Analyse eingegangenen Patientinnen und Patienten).
- i Höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Tezacaftor/lvacaftor
- j Domänen zur Symptomatik, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt
- k Metaanalyse mit festem Effekt anhand des Effektmaßes Hedges' g; keine Angaben zu MD
- l Indirekter Vergleich nach Bucher anhand des Effektmaßes Hedges' g; keine Angabe zu MD
- m Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen
- n Ohne Erfassung des PT „infektiöse pulmonale Exazerbationen“
- o Keine Darstellung von Effektschätzern, da auf der Interventionsseite des indirekten Vergleichs nur 1 Studie mit endpunktspezifisch hohem Verzerrungspotenzial vorliegt.

Abkürzungen:

BMI: Body-Mass-Index; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LUM: Lumacaftor; MD: Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n_E: Anzahl der Ereignisse; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEZ: Tezacaftor; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

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

ca. 2 400 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 Symkevi (Wirkstoffkombination: Tezacaftor/lvacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Oktober 2020):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tezacaftor/lvacaftor	76 603,85 €
Ivacaftor	98 277,75 €
Gesamt	174 881,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Lumacaftor/lvacaftor	144 447,32 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt.

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Dezember 2020 in Kraft.

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

Berlin, den 17. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Oktober 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der 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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tezacaftor/Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tezacaftor/Ivacaftor
- **Handelsname:** Symkevi
- **Therapeutisches Gebiet:** zystische Fibrose (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Vertex Pharmaceuticals
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.10.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.10.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

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 2020-07-01-D-552)

Modul 1

(PDF 651.10 kB)

Modul 2

(PDF 516.31 kB)

Modul 3

(PDF 991.48 kB)

Modul 4

(PDF 14.18 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 0,25 MB)
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/563/>

01.10.2020 - Seite 1 von 4

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tezacaftor/ Ivacaftor als Festkombination in Verbindung mit einer 150 mg Filmtablette Ivacaftor:

- Lumacaftor/Ivacaftor

Stand der Information: März 2020

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 01.10.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 867,48 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2020
 - Mündliche Anhörung: 09.11.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.11.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(Word 155.50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der 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 **22.10.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tezacaftor/Ivacaftor - 2020-07-01-D-552*). 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 09.11.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.11.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

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

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tezacaftor/Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, K
Verfahren vom 01.07.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.11.2020 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.	22.10.2020
Universitätsmedizin Essen- Dr.S.Sutharsan	21.10.2020
Dr. Carsten Schwarz für die Arbeitsgemeinschaft der Ärz-te/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. (AGAM und DGP)	21.10.2020
Prof. Rainald Fischer (Mukoviszidose-Zentrum München-West)	21.10.2020
Universitätsmedizin Mainz - Dr. Poplawska	22.10.2020
Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie	21.10.2020
BIO Deutschland e. V.	21.10.2020
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	19.10.2020
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.(vfa)	22.10.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.						
Doris Böhm	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Dr. Clemens Bönisch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Dennis Petry	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Annette Schmeding	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Universitätsmedizin Essen- Dr.S.Sutharsan						
Dr. Sivagurunathan Sutharsan	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Dr. Carsten Schwarz für die Arbeitsgemeinschaft der Ärz-te/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. (AGAM und DGP)						
Dr. Carsten Schwarz	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie						
Dr. Jutta Hammermann	ja	ja	ja	nein	ja	nein
BIO Deutschland e. V.						
Dr. Gudrun Teyler-Weisshaupt	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Kahnert, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)						
Andreas Kopp	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Veit Anton	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.(vfa)						
Dr. Andrej Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Sebastian Werner	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Datum	22.10.2020
Stellungnahme zu	Tezacaftor/Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor) – Anwendungsgebiet A (homozygot bzgl. F508del)
Stellungnahme von	<i>Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vorliegende Stellungnahme zu Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) zur Behandlung der zystischen Fibrose (<i>cystic fibrosis</i>, CF) bei Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (Anwendungsgebiet A), bezieht sich auf das Verfahren mit Vorgangsnummer 2020-07-01-D-552, nach Überschreitung des Schwellenwerts von 50 Mio. € Umsatz.</p> <p>Die Spiegel-Kombination Ivacaftor (in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor) wurde bereits im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens vom 01.09.2019 mit der Vorgangsnummer 2019-09-01-D-476, ebenfalls nach Überschreitung des Schwellenwerts von 50 Mio. € Umsatz, bewertet (1).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Sicherheit und Verträglichkeit von Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor:</p> <p>Anhand der Aspekte „Sicherheitsprofil“ und „Arzneimittelwechselwirkungsprofil“ wird nachfolgend erläutert, dass es für Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) weitere Vorteile im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor gibt, die in der Nutzenbewertung bisher nicht berücksichtigt wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Sicherheitsprofil von Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor:</u> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung liegen für keine der dargestellten Kategorien (Patienten mit UE, Patienten mit SUE, Patienten mit UE, die zum Studienabbruch geführt hatten) sowie für die Gruppierung „Erhöhte</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Für den Endpunkt SUEs wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen abzüglich des der Grunderkrankung zystische Fibrose zuzuordnenden Preferred Term (PT) infektiöse pulmonale Exazerbationen vorgelegt. Durch die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu den SUEs geht ein Großteil der Ereignisse, die der Grunderkrankung zugeordnet werden können nicht in die Auswertungen ein.</p> <p>Die Effektschätzung für den indirekten Vergleich für die Endpunkte SUEs und Therapieabbrüche aufgrund UEs ist nicht ausreichend ergebnissicher. Ein höherer oder geringerer Schaden von TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA ist damit jeweils nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Transaminasewerte“ – eines der drei präspezifizierten „unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse“ statistisch signifikante Unterschiede im indirekten Vergleich zwischen Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Lumacaftor/Ivacaftor vor. Dies gilt auch nach Abzug von „infektiösen pulmonalen Exazerbationen der CF“, die als Symptom der Grunderkrankung unter der Endpunktkategorie „Morbidität“ erfasst wurden.</p> <p>Dagegen zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor) gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor für zwei der drei präspezifizierten „unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse“: Atemwegs-Symptome (RR: 0,54 [0,30; 0,97]) und Atemwegs-Ereignisse (RR: 0,55 [0,33; 0,91]). Zudem zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor) gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor für die unerwünschten Ereignisse Ermüdung (RR: 0,46 [0,21; 0,96]) und Ausschlag (RR: 0,09 [0,02; 0,35]). Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbruch führten, zeigte sich eine Tendenz zugunsten von Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor (RR: 0,35 [0,09; 1,40]).</p> <p>Dies deckt sich auch mit Erfahrungen aus dem Behandlungsalltag (sog. „Real World Daten“), die seit Markteintritt von Lumacaftor/Ivacaftor für Patienten ab 12 Jahren (November 2015) gesammelt und publiziert wurden. Mehrere Beobachtungsstudien, darunter zwei französische (2, 3), zwei australische (4, 5) und eine aus der Schweiz (6), beschrieben die Erfahrungen mit Patienten mit stark fortgeschrittener Lungenerkrankung (FEV1% < 40 %). In allen Studien traten respiratorische unerwünschte Ereignisse, insbesondere Atemnot und Brustenge, deutlich häufiger auf als in den pivotalen RCT zu Lumacaftor/Ivacaftor, die in den indirekten Vergleich eingingen (VX12-809-103, VX12-809-104). Eine amerikanische monozentrische Studie, die zusätzlich Patienten mit einer weniger</p>	<p>Bei den spezifischen UEs wurde für den Endpunkt Ausschlag (PT) im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eingeschränkten Lungenfunktion untersuchte, kam zu ähnlichen Ergebnissen: respiratorische UE unter Lumacaftor/Ivacaftor traten bei Patienten mit besserer Lungenfunktion bei Therapiebeginn seltener auf, als bei Patienten mit schlechterer Lungenfunktion (7). In allen genannten Studien lag der Anteil der Patienten, die die Behandlung aufgrund respiratorischer UE abbrachen, deutlich über denen der Zulassungsstudien für Lumacaftor/Ivacaftor.</p> <p>Für Lumacaftor/Ivacaftor zeigt sich ein akuter Abfall der Lungenfunktion in den ersten Stunden nach der initialen Einnahme (8, 9, 4); dieser könnte mitverantwortlich sein für die respiratorischen unerwünschten Ereignisse, die meist zu Beginn der Behandlung auftreten (9). Der akute Abfall der Lungenfunktion nach initialer Einnahme ist auch für Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor) (VX14-661-106) untersucht worden (10); es konnte kein signifikanter Abfall der Lungenfunktion gegenüber Placebo festgestellt werden. Diese Daten lassen vermuten, dass unter Realbedingungen, insbesondere bei Patienten mit stark eingeschränkter Lungenfunktion – nur wenige dieser Patienten waren in den RCT des indirekten Vergleichs für Lumacaftor/Ivacaftor (VX12-809-103 und -104) bzw. Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor: VX14-661-106) eingeschlossen – unter Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor) eine bessere Sicherheit und Verträglichkeit zu beobachten sein wird als unter LUM/IVA.</p> <p>Die doppelt verblindete RCT VX16-661-114 (siehe hierzu Tabellen 4-6 und 4-7 des Moduls 4A (11) untersucht eben diese Frage der Sicherheit und Verträglichkeit von Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor) im Vergleich zu BSC (Behandlungsdauer 8 Wochen) bei Patienten, die Lumacaftor/Ivacaftor aufgrund respiratorischer unerwünschter Ereignisse abbrechen mussten. Die Studie erfüllt die strikten Einschlusskriterien im Rahmen der Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor (+IVA) nicht. Jedoch liefert sie in diesem Setting wertvolle zusätzliche Evidenz auf bessere Verträglichkeit</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in diesem spezifischen Patientenkollektiv, weshalb diese Aspekte zusammenfassend für die Ableitung des Zusatznutzens diskutiert werden.</p> <p>In der RCT VX16-661-114 wurden 47 Patienten auf Placebo (+ BSC) und 51 Patienten auf Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor) randomisiert. Die Patienten waren, verglichen mit den Patienten aus den eingeschlossenen Zulassungsstudien, älter und befanden sich in einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium (mittleres FEV1% zu Studienbaseline 46,3 %, ca. die Hälfte der Patienten mit FEV1% von unter 40 %). Der primäre Endpunkt war die Rate an unerwünschten respiratorischen Ereignissen von besonderem Interesse, wobei das Auftreten eines der folgenden Ereignisse (preferred terms (PT) aus MedDRA) als Auftreten gezählt wurde: Asthma, bronchiale Hyperreagibilität, Bronchospasmus, Keuchen, Beschwerden in der Brust, Atemnot und Atmungsstörung. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung des FEV1% zu Woche 8 im Vergleich zu Baseline.</p> <p>Unter Placebo (+ BSC) traten bei 10 Patienten (21,3 %) solche unerwünschten respiratorischen Ereignisse von besonderem Interesse auf, bei 4 dieser Patienten (8,5 %) wurden diese Ereignisse als in Beziehung mit der Prüfmedikation stehend eingestuft, kein Ereignis war schwerwiegend oder führte zum Abbruch der Studie. Unter Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor) traten bei 7 Patienten (14,0 %) unerwünschte respiratorische Ereignisse von besonderem Interesse auf, bei einem dieser Patienten (2,0 %) wurde dieses Ereignis als in Beziehung mit der Prüfmedikation stehend eingestuft, kein Ereignis war schwerwiegend oder führte zum Abbruch der Studie. Bezüglich der Änderung des FEV1% ergab sich unter BSC eine Verschlechterung um 0,6 % und unter Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor) eine Verbesserung um 2,2 %, so dass der placeboadjustierte Behandlungseffekt hinsichtlich des FEV1% über 8 Wochen Behandlung bei 2,7 % (95%-</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Konfidenzintervall: 1,0 bis 4,4) zugunsten von Tezacaftor/Ivacaftor liegt. (12)</p> <p>Somit zeigen diese Studienergebnisse der RCT VX16-661-114, dass die Rate unerwünschter respiratorischer Ereignisse von besonderem Interesse unter Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor) bei Patienten, bei denen unter der zVT dieser Nutzenbewertung (Lumacaftor/Ivacaftor) diese Ereignisse aufgetreten waren und zum Behandlungsabbruch geführt hatten, sehr selten und mit zu Placebo vergleichbarer Häufigkeit auftraten und in keinem Fall zum Abbruch der Behandlung führten. Außerdem wurde bei Patienten mit einem FEV1% von im Mittel unter 50 % zu Baseline der Studie ein placeboadjustierter Behandlungseffekt von 2,7 % und damit in der Größenordnung wie bei Lumacaftor/Ivacaftor (jeweils im Vergleich zu BSC) erzielt. Die Ergebnisse dieser in den USA, Frankreich und Deutschland durchgeführten Studie sind sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar; über 35 % der Patienten waren aus Deutschland.</p> <p>Das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) der EMA hat diese Ergebnisse als bedeutsamen Nutzen (significant benefit) für die Patienten im Anwendungsgebiet A eingeschätzt, die Lumacaftor/Ivacaftor nicht vertragen hatten (13). Für den Versorgungsalltag ergeben sich aus diesen Ergebnissen deutliche patientenrelevante Vorteile in der erwarteten Vermeidung dieser respiratorischen Nebenwirkungen und für den damit risikoärmeren und breiteren Einsatz von Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor) im Vergleich zur zVT (Lumacaftor/Ivafactor).</p> <p>Des Weiteren sei in diesem Zusammenhang angemerkt, dass neben dem vom IQWiG beschriebenen statistisch signifikanten Vorteil für das spezifische unerwünschte Ereignis „Ausschlag“ weitere statistisch signifikante, patientenrelevante Vorteile von</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor) im Sinne der Reduktion von Nebenwirkungen vorliegen, die nicht berücksichtigt wurden. Für Atemwegsereignisse und Atemwegssymptome (als präspezifizierte Ereignisse von besonderem Interesse) sowie beim Auftreten des spezifischen unerwünschten Ereignisses Ermüdung zeigen sich im adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor). Diese Aspekte sollten bei der Beurteilung des Zusatznutzens durch den G-BA mit einfließen.</p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Arzneimittelwechselwirkungsprofil von Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor:</u> <p>Ein weiterer, für die Patientenversorgung wesentlicher Vorteil von <u>Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor)</u> gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Lumacaftor/Ivacaftor ist in der Reduktion möglicher Arzneimittelwechselwirkungen zu sehen. Im Gegensatz zu Lumacaftor führt Tezacaftor nicht zur Induktion von CYP3A4 und hat somit ein deutlich reduziertes Potential zu Arzneimittelwechselwirkungen. Dies hat für CF-Patienten, die im Rahmen der besten symptomatischen Therapie meist eine Vielzahl weiterer Medikamente einnehmen, spürbare Vorteile.</p> <p>Da die Induktion von CYP3A4 durch eine Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor zu Wechselwirkungen mit einer Vielzahl an Medikamenten führt, wird für diese Medikamente eine gemeinsame Anwendung mit Lumacaftor/Ivacaftorentweder nicht empfohlen oder es muss eine Dosisanpassung vorgenommen werden (gilt z.B. für Immunsuppressiva, Antidepressiva, Antiphlogistika (Ibuprofen), Antipsychotika, Benzodiazepine, Protonenpumpenhemmer/H2-Blocker, systemische Kortikosteroide, orale Hypoglykämika, bestimmte Antibiotika und</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Antimykotika) (14). Insbesondere sind hormonelle Kontrazeptiva bei einer Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor nicht als wirksam anzusehen (14). Die Wirksamkeit der hormonellen Kontrazeptiva ist bei einer Therapie mit Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor) jedoch nicht eingeschränkt (13), was für Patientinnen einen großen Zugewinn bei der Auswahl der Möglichkeiten der Empfängnisverhütung bedeutet. Darin liegt ein weiterer patientenrelevanter Vorteil von Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor) im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor im Versorgungsalltag. Auf diese bedeutsamen Unterschiede zum Einsatz von Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor) im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, die in erheblich geringeren Arzneimittelwechselwirkungen bestehen, wurde von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Ivacaftor im Dezember 2019 (15) sowie in der Anhörung zur Nutzenbewertung für Tezacaftor/Ivacaftor (+ Ivacaftor) im April desselben Jahres ausdrücklich hingewiesen (16).</p> <p>Diese weiteren patientenrelevanten Vorteile von Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor) sollten bei der Beurteilung des Zusatznutzens durch den G-BA mit einfließen.</p>	
<p>Bewertung der Patientenrelevanz des Endpunktes FEV₁%:</p> <p>Auf die Bewertung des Endpunkts FEV₁% als nicht patientenrelevant soll in dieser Stellungnahme noch einmal eingegangen werden. Die Veränderung der Lungenfunktion, gemessen anhand des FEV₁%, ist weithin als zentraler Parameter für klinischen Nutzen bei CF anerkannt und aus Sicht von Vertex ein für die Patienten relevanter Parameter.</p> <p>Seit 2012 hat der G-BA dies in verschiedenen bisher durchgeführten Nutzenbewertungen kontrovers gesehen und noch im Februar 2020 für die identische Patientenpopulation eingeschätzt, dass „unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%“ bestehen (1).</p>	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde in den Studien 106, 103 und 104 jeweils als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Im adjustierten indirekten Vergleich wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit diesen Einschätzungen sind keine neueren Erkenntnisse bekannt, die zu dieser Herabstufung der Patientenrelevanz-Einschätzung geführt haben könnten. Es gibt keine über die in Abschnitt 4.5.4, Modul 4, AWG A aufgeführten zahlreichen Publikationen zur Patientenrelevanz dieses Lungenfunktionsparameters hinausgehende neue Publikationen.</p> <p>Kurz seien im Folgenden noch einmal einige Kernargumente für die Begründung der Patientenrelevanz des FEV₁% zusammengefasst (ergänzend zu den Ausführungen im Abschnitt 4.5.4 des Moduls 4A).</p> <p>Lunge und Atmung:</p> <p>Die Lunge ist notwendiger Bestandteil unseres Atmens, und die Atmung ist grundlegend für menschliches Leben. Mit schlechterer Lungenfunktion können Menschen lediglich eingeschränkter leben, ohne Lungenfunktion können Menschen nicht leben. Aufgrund dessen ist die Patientenrelevanz der Lungenfunktion zunächst prinzipiell direkt gegeben, derart, dass die Lungenfunktion kausal die Morbidität und Mortalität beeinflusst.</p> <p>Messung:</p> <p>Spirometrie ist die relevante Methode, um die Lungenfunktion zu beurteilen (17). Sowohl in der klinischen Praxis als auch in klinischen Studien ist FEV₁% ein validierter und der gebräuchlichste Parameter und Endpunkt zur Abbildung der Lungenfunktion von Patienten mit CF (18, 19). FEV₁% beschreibt den klinischen Zustand von Patienten mit CF.</p> <p>Änderung der Lungenfunktion über das Patientenalter:</p> <p>Alle zwölf verfügbaren peer-reviewed Longitudinal-Studien zu jungen Kindern mit CF weisen intraindividuelle Abfälle ihrer Lungenfunktion nach (20). Ein belegter Nutzen früherer gegenüber späterer Diagnose der CF ist</p>	<p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die verbesserte Lungenfunktion (20). Dies betont der G-BA auch in der Kinder-Richtlinie, in der es heißt, dass das Screening von Neugeborenen auf Mukoviszidose eine deutlich frühere Diagnose und folglich früher einsetzende Therapie ermöglicht, da bereits in den ersten Lebenswochen in Folge eines genetischen Proteindefektes zähflüssige Sekrete, insbesondere in der Lunge, der Leber und der Bauchspeicheldrüse zu schweren Funktionsstörungen der Organe führen können (21).</p> <p>Bei Patienten mit CF verschlechtert sich die Lungenfunktion unaufhaltsam, welches ein mit einem mit dem Lebensalter der Patienten zunehmendem FEV₁%-Abfall einhergeht. 2013 hatten in den USA bereits ca. 30 % der 18-jährigen Patienten mit CF ein FEV₁% von unter 70 %, und 7 % hatten ein FEV₁% von nur noch unter 40 % (22). Mit symptomatischen Behandlungsmethoden allein, d.h. ohne CFTR-Modulatoren wie Symkevi®, Kalydeco® und Orkambi®, beträgt der FEV₁%-Abfall bei CF-Patienten typischerweise jedes Jahr 1-3 % (23). Die Verlangsamung des FEV₁%-Abfalls stellt ein wichtiges für die Patienten relevantes Therapieziel von CFTR-Modulatoren dar (24).</p> <p>Assoziierung der Lungenfunktion mit dem Überleben:</p> <p>Eine Verschlechterung des FEV₁% um 10 % geht mit einer zweifach erhöhten 2-Jahres-Sterblichkeit einher. Bei einem FEV₁% unter 30 % wurden in der Vergangenheit 2-Jahres-Mortalitätsraten von über 50 % beobachtet (25), gemäß einer anderen Arbeit beträgt das mediane Überleben bei solchen Patienten 5 Jahre (26). Der Wert von 30 % ist darüber hinaus ein wichtiges Kriterium der Listung zur Lungentransplantation (27).</p> <p>Auch die Daten des deutschen Mukoviszidose-Registers zeigen, dass die Sterblichkeit mit dem FEV₁% korreliert. „Von den 131 Patienten, die 1995 eine FEV₁ unter 80% hatten, verstarben bis Ende 2012 49 Patienten</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(37,4%). Von den 54 Patienten, die 1995 eine FEV₁ von 80 % und besser hatten, verstarben bis Ende 2012 sechs Patienten (11,1 %, p < 0,01) (siehe Abb. 8.6).“ (28). Diese Angaben waren in keinem der später erschienenen Registerberichte mehr enthalten.</p> <p>Mindestens 80 % der CF-bedingten Sterbefälle resultieren direkt oder indirekt aus dem Verlust der Lungenfunktion (29).</p> <p>Gesamteinschätzung:</p> <p>Nach Einschätzung von Vertex ist FEV₁% ein breit akzeptierter und weit verbreiteter, sehr gut standardisierter Parameter der Lungenfunktion. Da die Lungenfunktion ein patientenrelevantes Kriterium für den Schweregrad und den Verlauf der CF darstellt, inklusive der Listung zur Lungentransplantation, ist FEV₁% ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt und ein unmittelbar prädiktiver Marker für die Mortalität, d.h. insofern ein Surrogatendpunkt für die Mortalität mit den zuvor dargestellten Eigenschaften und Belegen.</p> <p>Den FEV₁%-Abfall aufzuhalten oder den FEV₁%-Wert zu verbessern, ist nach Ansicht von Vertex für die Morbidität der Patienten mit CF im Alltag sowie zur Senkung des Mortalitätsrisikos äußerst relevant.</p> <p>Vertex bittet den G-BA im Rahmen dieser Stellungnahme darum, die Einschätzung zur Patientenrelevanz des Lungenfunktionsparameters FEV₁% zu überprüfen.</p>	
<p>Bewertung der Patientenrelevanz des Endpunktes „pulmonale Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe“:</p> <p>Das IQWiG führt den Endpunkt „pulmonale Exazerbation mit erforderlicher i.v. Antibiotikagabe“ in seiner aktuellen Bewertung nicht auf. In der IQWiG Bewertung zum Verfahren Ivacaftor (+Tezacaftor/Ivacaftor) aus dem Jahr</p>	<p><i>Pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung und i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen</i></p> <p>Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2019 wird als Begründung dafür Folgendes angegeben: „Die Operationalisierung der pulmonalen Exazerbationen über die Gabe von intravenösen Antibiotika ist bereits durch die pulmonalen Exazerbationen, die zu Hospitalisierung führen, abgebildet und wird nicht weiter betrachtet.“ (30)</p> <p>Vertex bittet im Rahmen dieser Stellungnahme darum, diese Einschätzung zu überprüfen, insbesondere vor dem Hintergrund der Diskussion um die Aussagesicherheit des Endpunktes Exazerbationen, die zur Hospitalisierung führen (siehe Tragende Gründe zum Ivacaftor Beschluss).</p> <p>Wie ein Blick auf die Anzahl der Ereignisse im Studienbericht zeigt, ist die Aussage des IQWiG nicht plausibel. Die Anzahl der i.v. verabreichten Antibiosen ist in beiden Behandlungsarmen deutlich höher als die Anzahl der Hospitalisierungen (Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor): 39 i.v.-Antibiosen (bei 32 Patienten), 26 Hospitalisierungen (bei 22 Patienten); Placebo: 74 i.v.-Antibiosen (bei 54 Patienten), 33 Hospitalisierungen (bei 28 Patienten)) und kann somit nicht „durch die pulmonalen Exazerbationen, die zu Hospitalisierung führen, abgebildet“ sein. Das IQWiG zieht bei seiner Auswertung ambulant verabreichte i.v.-Antibiosen, die in den bewertungsrelevanten Studien durchaus auftraten, offenbar nicht in Betracht.</p> <p>Im Folgenden werden nochmals die Argumente für die besondere Patientenrelevanz der pulmonalen Exazerbationen, die zu einer i.v.-Gabe von Antibiotika führen, aufgeführt.</p> <p>In der Studie VX14-661-106 waren alle Hospitalisierungen aufgrund pulmonaler Exazerbation auch mit einer i.v.-Gabe von Antibiotika verbunden; auch das IQWiG attestiert pulmonalen Exazerbationen, die zu einer Hospitalisierung führen eine besondere Schwere und damit Patientenrelevanz. Wenn der Schweregrad einer pulmonalen Exazerbation</p>	<p>Für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich in der Häufigkeit von pulmonalen Exazerbationen operationalisiert als Ereignisrate pro Jahr kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen wurde im adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Ereignisrate pro Jahr ein statistisch signifikanter Nachteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt.</p> <p>Die Ergebnisse des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs sind für diesen Endpunkt jedoch mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Der Brückenkomparator für den adjustierten indirekten Vergleich der Studien 106 (TEZ/IVA + IVA vs. Placebo) sowie 103 (LUM/IVA vs. Placebo) und 104 (LUM/IVA vs. Placebo) ist Placebo. Die Anzahl der Ereignisse pro Patientenjahre im Placebo-Arm der Studie 106 (TEZ/IVA + IVA vs. Placebo) ist mit 0,28 deutlich geringer als in den beiden Placebo-Armen der Studien mit LUM/IVA (Studie 103: 0,54; Studie 104: 0,69). Die Anzahl an pulmonalen Exazerbationen, die zu Hospitalisierungen führen, in den jeweiligen Verum-Armen liegen in den drei Studien dagegen in einer vergleichbaren Größenordnung: Studie 106 (TEZ/IVA + IVA vs. Placebo): 0,23; Studie 103 (LUM/IVA vs. Placebo): 0,21 und Studie 104 (LUM/IVA vs. Placebo): 0,27 pro Patientenjahr.</p> <p>Zudem bestehen deutliche Imbalancen zwischen den Studien 106 und den Studien 103/104 hinsichtlich des Baseline-Parameters Region. In der Studie 106 stammte der überwiegende Teil der Patienten aus Europa, während in den Studien 103/104 der überwiegende Teil der Patienten in den USA eingeschlossen wurde. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Bedingungen einer Hospitalisierung von der</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keinen Zusammenhang mit der Applikationsform der verabreichten Antibiotika hätte, würde man erwarten, dass zumindest einige der zu Hospitalisierungen führenden pulmonalen Exazerbationen ausschließlich mit oralen bzw. inhalativen Antibiotika – und nicht mit i.v. verabreichten – Antibiotika behandelt worden wären. Dies ist aber nicht der Fall, was stark für einen Zusammenhang der Schwere einer pulmonalen Exazerbation mit der i.v.-Gabe von Antibiotika spricht.</p> <p>Die Literatur zur Behandlung pulmonaler Exazerbationen bei CF spricht ebenso deutlich dafür, dass die Applikationsform der verabreichten Antibiotika mit dem Schweregrad zusammenhängt. Milde Exazerbationen werden häufiger mit oral, schwere Exazerbationen jedoch mit i.v. verabreichten Antibiotika behandelt (31). Auch die Tatsache, dass i.v. verabreichte Antibiotika häufig im Rahmen einer Intensivierung der Therapie eingesetzt werden, wenn sich die Symptome durch Gabe oraler bzw. inhalativer Antibiotika nicht bessern bzw. unter dieser Therapie neue Symptome auftreten (32, 33), spricht für die Schwere der i.v. behandelten Exazerbationen. Die im Jahr 2018 aktualisierte S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“ der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. spricht ganz explizit von einer parenteralen Gabe von Antiinfektiva „bei kritisch kranken Infektionspatienten“ und von oraler Verabreichung „nach klinischer Stabilisierung und initial oft auch bei Patienten mit nicht-schwerer Erkrankung“, bringt also die Krankheitsschwere und Applikationsform der Antibiose direkt in Zusammenhang (34).</p> <p>Die Evidenz für unterschiedliche Outcomes von ambulanter und stationär durchgeführter i.v.-Antibiose bei pulmonalen Exazerbationen der CF zeigen keine klaren Vorteile für eine der beiden (35–38), was sich auch am Fehlen etablierter Leitlinien zur Wahl einer ambulanten vs. stationären Durchführung einer i.v.-Antibiotikatherapie sowie entsprechend</p>	<p>Ausgestaltung des jeweiligen Gesundheitssystems abhängig sind, sind die Ergebnisse nicht valide interpretierbar.</p> <p>Aufgrund dieser erheblichen Unsicherheiten und dem Ergebnis, dass sich in der Gesamtrate für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt hat, führt der festgestellte statistisch signifikante Nachteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen in der Bewertung des G-BA jedoch nicht zu einer Ableitung eines geringeren Nutzens von TEZ/IVA + IVA.</p> <p>Der Endpunkt i.v.-Antibiotikatherapie aufgrund pulmonaler Exazerbationen lässt keine weiteren Aussagen (z.B. über schwere Exazerbationen) zu, da die i.v.-Darreichung auch vom Erregerspektrum abhängig ist und nicht alleinig mit dem Schweregrad der pulmonalen Exazerbation korreliert.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>unterschiedlicher Behandlungspraxis in verschiedenen Zentren widerspiegelt (39). Die Entscheidung, ob eine Antibiotikatherapie i.v. durchgeführt wird, hängt, wie oben beschrieben, vom Schweregrad der Exazerbation ab; ob sie ambulant oder stationär durchgeführt wird, hängt jedoch von weiteren medizinischen und verschiedenen sozialen Überlegungen ab (35, 40), nicht ausschließlich von der Schwere der Exazerbation.</p> <p>Auch in der Anhörung zur Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) im April 2019 hat sich Herr Prof. Dr. Dr. Tümmler von der Medizinischen Hochschule Hannover zu dieser Frage sehr klar dazu geäußert und gesagt, dass es eine patientenindividuelle ärztliche Entscheidung ist, ob eine schwere Exazerbation, die eine i.V. Antibiotikagabe erforderlich macht, im häuslichen Milieu coupiert werden kann oder ob eine Hospitalisierung vorgenommen wird (16). Er betont dabei, dass gerade in Deutschland und Europa (im Unterschied zu Nordamerika) – und im Unterschied zur Behandlungspraxis noch vor 30 Jahren - versucht wird, Krankenhauseinweisungen besonders bei schweren Exazerbationen durch Abwägung patientenindividueller Faktoren zu vermeiden (16).</p> <p>Nach Auffassung von Vertex sollte allen i.v. Antibiosen, unabhängig ob ambulant oder stationär durchgeführt – und gemäß dem bisherigen Standpunkt des G-BA – eine besondere Patientenrelevanz zugeschrieben werden.</p>	
<p>Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass abgesehen von Infektiösen pulmonale Exazerbationen der zystischen Fibrose in den Studien weitere Ereignisse aufgetreten sind, die potenziell der Grunderkrankung zugeordnet werden könnten und daher nicht bei der</p>	<p>Für den Endpunkt SUEs wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen abzüglich des der Grunderkrankung zystische Fibrose zuzuordnenden Preferred Term (PT) infektiöse pulmonale Exazerbationen vorgelegt. Durch die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu den SUEs geht ein</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auswertung von Sicherheit/Verträglichkeit berücksichtigt werden sollten.</p> <p>Im vorliegenden Dossier wurden - gemäß den Vorgaben der neuen Verfahrensordnung - für die Gesamtraten der UE, schweren UE und SUE Auswertungen vorgelegt, bei denen „infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF“ als erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt blieben. Darüber hinaus wurden infektiöse pulmonale Exazerbationen als separater Endpunkt ausgewertet. Ergebnisse zu den Gesamtraten der UE, schweren UE und SUE inklusive der Ereignisse, die als „infektiöse pulmonale Exazerbationen der CF“ berichtet wurden, liegen bereits aus dem Dossier zu Ivacaftor (+ Tezacaftor/Ivacaftor) (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-476 und 2019-09-01-D-477) und dem Dossier zu Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor (Vorgangsnummer 2018-12-01-D-408) vor.</p> <p>Für die Aussage zum Zusatznutzen ändert sich nichts zwischen den Ergebnissen ohne bzw. mit Berücksichtigung von infektiösen pulmonalen Ereignissen.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis im Rahmen einer klinischen Studie ist definiert als jedes schädliche Vorkommnis, das einem Patienten nach Verabreichung eines Arzneimittels widerfährt. Dabei braucht das Ereignis nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung zu stehen. Es schließt jedes neu auftretende Ereignis oder die Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung (z.B. Zunahme ihrer Schwere oder Häufigkeit) ein. Eingeschlossen sind auch Labortests, EKGs, körperliche Untersuchungen und Vitalparameter, bei denen eine klinisch signifikante Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert als UE dokumentiert wird.</p> <p>Vertex hat - entsprechend der Vorgabe aus der Modulvorlage - für die Auswertung der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse den PT „Infektiöse</p>	<p>Großteil der Ereignisse, die der Grunderkrankung zugeordnet werden können nicht in die Auswertungen ein.</p> <p>Die Effektschätzung für den indirekten Vergleich für die Endpunkte SUEs und Therapieabbrüche aufgrund UEs ist nicht ausreichend ergebnissicher. Ein höherer oder geringerer Schaden von TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA ist damit jeweils nicht belegt.</p> <p>Bei den spezifischen UEs wurde für den Endpunkt Ausschlag (PT) im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>pulmonale Exazerbationen der CF“ ausgeschlossen. Ereignisse, die unter diesem PT kodiert und berichtet wurden, sind bereits anhand der Terminologie eindeutig als eine Verschlechterung der Grunderkrankung ausgewiesen. Für die vom IQWiG beispielhaft als zusätzliche potenziell der Grunderkrankung zuzuordnenden Ereignisse, Hämoptoe / Hämoptyse, Pneumonie oder distales intestinales Obstruktionssyndrom / Ileus trifft dies nicht zu. Für sie kommen auch andere auslösende Faktoren in Betracht; so stellt beispielsweise eine Pneumonie nicht notwendigerweise ein Symptom der hier vorliegenden Grunderkrankung CF dar und tritt auch bei Personen auf, die nicht an CF erkrankt sind.</p> <p>Alle vom IQWiG als potenziell der Grunderkrankung zuzuordnenden Ereignisse genannten unerwünschten Ereignisse treten vergleichsweise selten und balanciert über beide Behandlungsarme hinweg auf (Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1: Auftreten der Ereignisse Hämoptyse, Pneumonie, distales intestinales Obstruktionssyndrom und Ileus in den Studien VX14-661-106, VX12-661-103 und VX12-661-104</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Preferred Term	Studie VX14-809-106		Studie VX12-809-103		Studie VX12-809-104	
	TEZ/IVA (N=251)	Placebo (N=258)	LUM/IVA (N=182)	Placebo (N=184)	LUM/IVA (N=187)	Placebo (N=186)
Hämoptyse						
Jegliches UE	26 (10,4%)	35 (13,6%)	30 (16,5%)	24 (13,0%)	20 (10,7%)	26 (14,0%)
SUE	3 (1,2%)	3 (1,2%)	5 (2,7%)	2 (1,1%)	0	1 (0,5%)
Pneumonie						
Jegliches UE	3 (1,2%)	3 (1,2%)	0	0	2 (1,1%)	0
SUE	2 (0,8%)	1 (0,4%)	0	0	1 (0,5%)	0
Distales intestinales Obstruktionsyndrom						
Jegliches UE	1 (0,4%)	1 (0,4%)	2 (1,1%)	2 (1,1%)	0	4 (2,2%)
SUE	0	0	2 (1,1%)	2 (1,1%)	0	3 (1,6%)
Ileus (Subileus)						
Jegliches UE	1 (0,4%)	0	0	0	1 (0,5%)	0
SUE	0	0	0	0	1 (0,5%)	0
LUM/IVA: Lumacaftor/Ivacaftor; TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis						

Wie auch bei der Einstufung eines Ereignisses als "unerwünschte Arzneimittelwirkung" (therapiebezogenes Ereignis) lassen sich die in klinischen Studien als unerwünschte Ereignisse erfassten Symptome und Beschwerden post-hoc auf Basis der PTs nicht nach objektiven Kriterien der Kategorie "krankheitsbezogene Ereignisse" zuordnen. Trotz der standardisierten Kodierung von unerwünschten Ereignissen nach MedDRA ist für eine solche Zuordnung stets eine subjektive medizinische Bewertung notwendig. Durch diese subjektive Komponente ist die Möglichkeit einer Verzerrung nicht auszuschließen. Aus diesem Grund sieht Vertex eine Erweiterung der Liste der Symptome der Grunderkrankung über den

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Preferred Term „Infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ hinaus als nicht sachgerecht an.</p> <p>Wie bereits in Stellungnahmen zu zugehörigen Verfahren erläutert, ist selbst bei einem als „infektiöse pulmonale Exazerbation der CF“ berichteten Ereignis unklar, ob es auf eine Nebenwirkung zurückzuführen ist oder ein Symptom der Grunderkrankung darstellt. Das Auftreten von pulmonalen Exazerbationen ist in der Indikation ein unmittelbar und für die Krankheitsprognose relevantes unerwünschtes Ereignis und es wird letztlich nie zu klären sein, was dafür kausal war.</p> <p>Nach Auffassung von Vertex erfüllt die um Ereignisse einer „infektiösen pulmonalen Exazerbation der CF“ bereinigte Analyse der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwere UE und SUE die Vorgabe der Modulvorlage und lässt eine unverzerrte Bewertung der Sicherheits-Endpunkte im Rahmen der Nutzenbewertung zu.</p>	
<p>Das IQWiG hält in seiner Nutzenbewertung die Angabe von Vertex zur Zahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation für unterschätzt. Die Begründung dieser Aussage steht nicht mit den verfügbaren Angaben aus dem deutschen und dem europäischen Mukoviszidose-Patientenregister in Übereinstimmung.</p> <p>Bei der Herleitung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation ist Vertex für die vorliegende Indikationserweiterung von den zum Dossier-Einreichungsdatum aktuell publizierten Angaben des deutschen Mukoviszidose-Registers (41) ausgegangen. Darin sind 6.340 Patienten berichtet, die im Berichtsjahr 2018 wenigstens einmalig dokumentiert wurden und für die auch eine Einwilligungserklärung vorliegt. Die Zahl von 6.340 Patienten für das Berichtsjahr 2018 wird auch nochmals in einer aktuellen Publikation des Mukoviszidose-Registers aus diesem Jahr bestätigt (42).</p>	<p><u>Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.</u></p> <p>Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (20. Februar 2020) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG legt jedoch der Dossier-Bewertung (43) unter Verweis auf die Homepage des Mukoviszidose e.V. eine Zahl von 8.000 Patienten zu Grunde. Diese Angabe von „bis zu 8.000 Patienten“ erfolgt in der angegebenen Quelle lediglich in einem einführenden Fließtext auf der Homepage des Mukoviszidose e.V. (44), es wird dort keine Quelle dafür angegeben und diese Angabe erschien in den Registerberichten des Mukoviszidose e.V. zuletzt für das Berichtsjahr 2012 (28), seither nicht mehr. Seit 2012 ist jedoch beim deutschen Mukoviszidose-Register eine generelle Überarbeitung der Registersoftware und des Datenschutzkonzeptes vorgenommen worden und die Datenbestände wurden überprüft und aktualisiert (45).</p> <p>Da im letzten vor dieser Revision publizierten Registerbericht (Berichtsjahr 2012, erschienen 2013) von einer sehr hohen Zahl an Mehrfachmeldungen von Patienten (Doppel- bis Sechsfachmeldungen) berichtet wurde (45), war bereits deswegen von einer zu erwartenden Reduktion der tatsächlichen Patientenzahl für die überarbeitete Datenbank auszugehen. Dies auch deshalb, da andererseits die Zahl der Patienten, die mindestens einmal im jeweiligen Berichtsjahr in einem der CF-Einrichtungen vorstellig geworden waren, sehr plausibel über die Jahre 2012 bis 2018 mit einem zu erwartenden leichten Anstieg konsistent berichtet wurden. Folglich war es ebenfalls bereits vorab plausibel, dass dieser Wert der Patienten, die auch tatsächlich wenigstens einmal pro Jahr eine Konsultation in einem der CF-Einrichtungen hatten, der bereinigten tatsächlichen Zahl an CF-Patienten in Deutschland entspricht. Andernfalls hätte man bei der Betrachtung über</p>	<p>Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen¹.</p> <p>Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6340 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 (8042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).</p> <ol style="list-style-type: none">1. Der Anteil an Patienten mit bestätigter homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen liegt bei 46,4 %² (3712 Patienten).2. Der Anteil der Patienten ab 12 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 73,1 %⁵ (2713 Patienten).3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,86 % ergeben sich 2384 Patienten in der Zielpopulation.

¹ <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

² Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2018. 2019

https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>mindestens 5 Jahre eine stärkere Fluktuation der Patientenzahlen beobachten müssen, da es als hochgradig unwahrscheinlich anzusehen ist, dass CF-Patienten aus dem Register sogar für mehrere Jahre nicht wenigstens zu einer Behandlung erscheinen. Diese Angaben sind nachfolgend in Tabelle 2 im Überblick für die Berichtsjahre 2012 bis 2018 (Veröffentlichungsdatum jeweils ein Jahr später, d.h. Intervall der Veröffentlichungen 2013 bis 2019) dargestellt:</p> <p>Tabelle 2: Patientenzahl des Mukoviszidose-Registers 2012 – 2018 (Patienten mit mindestens einmal jährlichem Kontakt zur CF-Einrichtung)</p> <table border="1" data-bbox="398 727 896 1171"> <thead> <tr> <th>Jahr (Datenstand)</th> <th>Patienten mit Dokumentation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2012</td> <td>5.111</td> </tr> <tr> <td>2013</td> <td>5.101</td> </tr> <tr> <td>2014</td> <td>5.187</td> </tr> <tr> <td>2015</td> <td>5.331</td> </tr> <tr> <td>2016</td> <td>5.720</td> </tr> <tr> <td>2017</td> <td>6.106</td> </tr> <tr> <td>2018</td> <td>6.340</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quellen: (45–47, 41, 48)</p> <p>Auch in den Angaben, die der Mukoviszidose e.V. an das <i>European Cystic Fibrosis Society Patient Registry</i> (ECSF-Register) noch 2019 weitergemeldet hat, erscheinen maximal 6.119 Patienten, die im deutschen Register gemeldet sind – die aber nicht notwendig wenigstens einmal im</p>	Jahr (Datenstand)	Patienten mit Dokumentation	2012	5.111	2013	5.101	2014	5.187	2015	5.331	2016	5.720	2017	6.106	2018	6.340	
Jahr (Datenstand)	Patienten mit Dokumentation																
2012	5.111																
2013	5.101																
2014	5.187																
2015	5.331																
2016	5.720																
2017	6.106																
2018	6.340																

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berichtsjahr in einem Zentrum erschienen sind (von denen aber bekannt ist, dass sie nicht verstorben sind) (49). Die geringfügige Abweichung von 13 Patienten zwischen den im deutschen Registerbericht für das Jahr 2017, erschienen Ende November 2018, berichteten 6.106 Patienten (48) und den 6.119 Patienten, die im ECSF-Register beim Stand „Juli 2019“ bekannt sind, erklärt sich aus den unterschiedlichen Datenständen zum jeweiligen Meldezeitpunkt.</p> <p>Es ist auf dieser Basis also davon auszugehen, dass es aktuell keine relevante zu berücksichtigende Diskrepanz zwischen den in den deutschen Registerberichten angegebenen Anzahlen von Patienten, die mindestens einmal im Jahr im Zentrum gesehen wurden und den tatsächlich registrierten und lebenden Patienten gibt. Damit kann eine „Schätzung“ von 8.000 CF-Patienten für Deutschland als deutlich zu hoch und veraltet ausgeschlossen werden.</p> <p>Zusätzlich ist anzumerken, dass die Angabe der Patientenzahl im Bereich der GKV dazu dient, die versorgungsrelevanten Patientenzahlen anzugeben. Patienten, die über Jahre hinweg in keinem CF-Einrichtungen behandelt werden (obwohl sie im Register registriert sind) und deren Daten vom Register nicht gepflegt werden, können nach Auffassung von Vertex für eine versorgungsrelevante Betrachtung ohnehin vernachlässigt werden.</p> <p>Als Basis für die Ableitung der für die AWG B konkret vorgelegten Patientenzahlen für die GKV sollte die einzig wissenschaftlich belegte und mehrfach nachvollziehbar publizierte Patientenzahl (auf der Basis der Daten für 2018) von 6.340 Patienten dienen.</p> <p>Die heranzuziehende Gesamtzahl, der für die GKV in Frage kommenden CF-Patienten im Indikationsgebiet, sollte vom G-BA nochmals überprüft werden.</p>	

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. 7/8 und S. 46	<p>Anmerkung: Relevanz des Behandlungseffektes im Endpunkt CFQ-R „Atemwegsdomäne“</p> <p>Im Dossier wurden die Ergebnisse für alle 12 Domänen des CFQ-R, eines validierten Fragebogens zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität speziell für Patienten mit zystischer Fibrose, berichtet.</p> <p>Besondere Bedeutung kommt dafür der Domäne „Atmungssystem“ zu, was in der spezifischen Bedeutung dieser Lebensqualitätsdimension für Patienten mit CF begründet ist. Für diese Dimension liegt ein für die Patienten in der Indikation validiertes Response-Kriterium vor; ein Patient wird als Responder eingestuft, wenn er mindestens 4 Punkte Verbesserung in dieser Dimension aufweist (50). Für keine andere Dimension des CFQ-R existiert eine etablierte oder validierte Responderdefinition, so dass die Domäne „Atmungssystem“ dahingehend allein steht.</p> <p>Diese Responderdefinition für die Dimension „Atmungssystem“ wurde bei bisherigen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation CF regelhaft von Vertex vorgelegt und wurde jeweils auch vom G-BA anerkannt. Die entsprechende Responderanalyse diente folgerichtig auch zur Begründung eines patientenrelevanten Zusatznutzens, d.h. der klinischen Relevanz eines Effektes, sofern</p>	<p><i>Symptomatik gemessen über Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)</i></p> <p>Der Endpunkt Symptomatik wurde mittels des krankheitsspezifischen CFQ-R (Patientenversion) erfasst und umfasste die Domänen Atmungssystem, Gewichtsprobleme sowie die gastrointestinale Domäne. Bei dem CFQ-R handelt es sich um einen Fragebogen, welcher die subjektive Wahrnehmung durch die Patienten (sog. „patient-reported outcome, PRO“) bzw. deren Beurteilung durch Eltern/Betreuer misst.</p> <p>Für die Domäne Atmungssystem wurde für die Patientenversion im indirekten adjustierten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt. Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges`g liegt dabei nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, sodass die klinische Relevanz des in der Mittelwertdifferenz beobachteten Effektes nicht einschätzbar ist.</p> <p>Für die Domänen des CFQ-R Domäne Gewichtsprobleme als auch für die gastrointestinale Domäne legt der pharmazeutische Unternehmer jeweils ausschließlich die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges`g vor. Für die Domäne Gewichtsprobleme als auch für die gastrointestinale Domäne konnte jeweils kein statistisch</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>ein statistisch signifikanter Effekt bezüglich dieses Kriteriums vorlag. Zuletzt war dies beispielsweise im Beschluss zur Nutzenbewertung von Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) im hier vorliegenden Anwendungsgebiet für bezüglich F508del homozygote Patienten mit CF ab 12 Jahren der Fall (1).</p> <p>Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung nun anders entschieden und lediglich die gemittelten Änderungen im Studienverlauf sowie die standardisierte Mittelwertdifferenz zur Relevanzbewertung herangezogen, mit der Begründung, dass dies ein einheitliches Vorgehen (mit den anderen 11 Domänen des CFQ-R) ermögliche (43). Dieses Argument überrascht und ist fachlich nicht nachvollziehbar.</p> <p>Nicht nur widerspricht es dem Ansatz einer sachgerechten Bewertung der Lebensqualität, die ganz generell unterschiedliche Skalierungen oder Responderdefinitionen für Einzeldimensionen eines Lebensqualitäts-Instruments beinhalten kann, sondern es überrascht auch nach den vorhergehenden Einschätzungen zu dieser Domäne. Das IQWiG stellt auch nicht in Frage, dass das Responsekriterium selbst hier anwendbar und valide ist.</p> <p>Nach den Allgemeinen Methoden 5.0 des IQWiG (51) gibt das IQWiG an, eine Hierarchie zur Beurteilung der Relevanz zur Anwendung zu bringen – in Abhängigkeit, vom Vorhandensein bestimmter Voraussetzungen. Diese Voraussetzungen sind in der</p>	<p>signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.</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>Reihenfolge der Hierarchie (beginnend mit der obersten Hierarchieebene):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorliegen einer für die jeweilige Skala begründeten Irrelevanzschwelle für den Gruppenunterschied 2. Vorliegen von Responderanalysen über ein validiertes und etabliertes Responsekriterium (im Sinne einer individuellen <i>minimal important difference</i> (MID)) 3. Bewertung der standardisierten Mittelwertdifferenzen unter Verwendung von Hedges' g und dessen Konfidenzintervall <p>Es wird von der jeweils höheren Hierarchiestufe zur nächst niedrigeren fortgeschritten, sofern die jeweils höhere Bedingung nicht erfüllt ist.</p> <p>Im hier vorliegenden Fall gibt es für den CFQ-R „Atemwegssystem“ keine Irrelevanzschwelle auf Gruppenniveau. Insofern sollte das IQWiG nun mit der Relevanzbewertung auf Ebene 2 fortfahren. Mit dem Responsekriterium von mindestens 4 Punkten Verbesserung liegt das für diese Stufe geforderte validierte und etablierte Kriterium vor, anhand dessen die Relevanzbeurteilung vorgenommen werden kann. Dieses wurde im Dossier ja auch vorgelegt und diskutiert und führt zu einem Nachweis eines Zusatznutzens, da dafür auch die statistische Signifikanz belegt wurde. Ein Fortschreiten zur dritten Hierarchieebene ist insofern hier weder erforderlich noch entspricht es den eigenen</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>methodischen Regeln des IQWiG. Die Einheitlichkeit über alle Skalen hinweg als zusätzliches Kriterium ist fachlich nicht plausibel und es ist auch nicht zu erkennen, dass das IQWiG dies intendiert hätte (51).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Sachgerechte Beurteilung der klinischen Relevanz und des damit ableitbaren Zusatznutzens für die Domäne „Atemwegssystem“ des CFQ-R durch Bewertung der vorgelegten Responderanalysen zum CFQ-R „Atemwegssystem“. Diese belegen eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung in der Dimension „Atmungssystem“.</p>	
S. 31, S. 47/48	<p>Anmerkung: Einschätzung des Endpunktes „Abbruch wegen UE“ als mit hohem Verzerrungspotential behaftet</p> <p>Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt „Abbruch wegen UEs“ als mit hohem Verzerrungspotential behaftet eingestuft, da einige wenige Ereignisse darunter gezählt worden seien, für die nicht klar ist, ob sie Symptome der Grunderkrankung oder Nebenwirkungen sind (43).</p> <p>Dies ist zunächst nicht vollkommen plausibel, da die Forderung nach einer solchen Unterscheidung in der Modulvorlage wohl für</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Für den Endpunkt SUEs wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen abzüglich des der Grunderkrankung zystische Fibrose zuzuordnenden Preferred Term (PT) infektiöse pulmonale Exazerbationen vorgelegt. Durch die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu den SUEs geht ein Großteil der Ereignisse, die der Grunderkrankung zugeordnet werden können nicht in die Auswertungen ein.</p> <p>Die Effektschätzung für den indirekten Vergleich für die Endpunkte SUEs und Therapieabbrüche aufgrund UEs ist nicht ausreichend</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>die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerer UE und SUE gefordert ist, nicht aber für den Endpunkt Abbruch wegen UEs.</p> <p>Im Herstellerdossier wurden dennoch Analysen abzüglich des der Grunderkrankung zystische Fibrose zugeordneten Preferred Term „Infektiöse pulmonale Exazerbationen der zystische Fibrose“ vorgelegt. Die Forderung des IQWiG, dass darüber hinaus weitere PT als Symptome der Grunderkrankung auszuschließen seien, erscheint nicht sachgerecht, wie bereits im Abschnitt „Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten“ erläutert wurde.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Änderung der Einschätzung zum Verzerrungspotential für den Endpunkt „Abbruch wegen UEs“ auf niedrig und Einbezug des Endpunktes in die Nutzenbewertung.</p>	<p>ergebnissicher. Ein höherer oder geringerer Schaden von TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA ist damit jeweils nicht belegt.</p> <p>Bei den spezifischen UEs wurde für den Endpunkt Ausschlag (PT) im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.</p>
S. 9, S. 47/48	<p>Anmerkung: Einstufung des Endpunktes „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)“ als nicht ausreichend ergebnissicher</p> <p>Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt „schwerwiegende UE (SUE)“ als nicht ausreichend ergebnissicher eingeschätzt und verwertet ihn daher nicht. Analog zu den Ausführungen zum Endpunkt „Abbruch wegen UEs“ (siehe zuvor in dieser Stellungnahme), begründet das IQWiG dies mit der</p>	<p>Für den Endpunkt SUEs wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen abzüglich des der Grunderkrankung zystische Fibrose zuzuordnenden Preferred Term (PT) infektiöse pulmonale Exazerbationen vorgelegt. Durch die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu den SUEs geht ein Großteil der Ereignisse, die der Grunderkrankung zugeordnet werden können nicht in die Auswertungen ein.</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>Tatsache, dass über den PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose hinaus weitere Ereignisse aufgetreten sind, die potenziell der Grunderkrankung zugeordnet werden könnten.</p> <p>Wie zusätzlich im Abschnitt „Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten“ erläutert, erscheint eine Kategorisierung weiterer Ereignisse nicht sachgerecht, da eine solche Beurteilung post-hoc, allein auf der Basis der berichteten Preferred Terms nicht frei von subjektiven Einflüssen ist und somit die Möglichkeit einer Verzerrung nicht auszuschließen ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Überprüfung der Abwägung der positiven und negativen Effekte von Tezacaftor/Ivacaftor (+Ivacaftor) gemäß der im Dossier vorgelegten Auswertungen zu SUE und neue, darauf aufbauende Einstufung des Zusatznutzens durch den G-BA.</p>	<p>Die Effektschätzung für den indirekten Vergleich für die Endpunkte SUEs und Therapieabbrüche aufgrund UEs ist nicht ausreichend ergebnissicher. Ein höherer oder geringerer Schaden von TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA ist damit jeweils nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss 2020. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6358/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-476_TrG.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
2. Hubert D, Chiron R, Camara B, Grenet D, Prevotat A, Bassinet L, Dominique S, Rault G, Macey J, Honore I, Kanaan R, Leroy S, Desmazes Dufeu N, Burgel P-R 2017. Real-life initiation of lumacaftor/ivacaftor combination in adults with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del CFTR mutation and severe lung disease. *Journal of cystic fibrosis*. (no pagination);,; Date of Publication: November 29.
3. Burgel P-R, Munck A, Durieu I, Chiron R, Mely L, Prevotat A et al. 2020. Real-Life Safety and Effectiveness of Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*; 201(2):188–97.
4. Popowicz N, Wood J, Tai A, Morey S, Mulrennan S 2017. Immediate effects of lumacaftor/ivacaftor administration on lung function in patients with severe cystic fibrosis lung disease. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*; 16(3):392–4.
5. Tong K, Barker D, France M, Burr L, Greville H, Visser S et al. 2020. Lumacaftor/ivacaftor reduces exacerbations in adults homozygous for Phe508del mutation with severe lung disease. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*; 19(3):415–20.
6. Murer C, Huber LC, Kurowski T, Hirt A, Robinson CA, Burgi U et al. 2018. First experience in Switzerland in Phe508del homozygous cystic fibrosis patients with end-stage pulmonary disease enrolled in a lumacaftor-ivacaftor therapy trial - preliminary results. *Swiss Med Wkly*; 148:w14593.
7. Jennings MT, Dezube R, Paranjape S, West NE, Hong G, Braun A et al. 2017. An Observational Study of Outcomes and Tolerances in Patients with Cystic Fibrosis Initiated on Lumacaftor/Ivacaftor. *Ann Am Thorac Soc*; 14(11):1662–6.
8. Labaste A, Ohlmann C, Mainguy C, Jubin V, Perceval M, Coutier L et al. 2017. Real-life acute lung function changes after lumacaftor/ivacaftor first administration in pediatric patients with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*; 16(6):709–12.
9. Marigowda G, Liu F, Waltz D 2017. Effect of bronchodilators in healthy individuals receiving lumacaftor/ivacaftor combination therapy. *Journal of Cystic Fibrosis*; 16(2):246.
10. Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, Wang LT, Ingenito EP, McKee C, Lu Y, Lekstrom-Himes J, Elborn JS 2017. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *New England journal of medicine*; 377(21):2013.
11. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd. 2020. Dossier zur Nutzenbewertung Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) - Modul 4A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3807/2020-06-25_Modul4A_Tezacaftor-Ivacaftor.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
12. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2018. Clinical Study Report. Study VX16-661-114. Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Assess the Safety, Efficacy, and Tolerability of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in an Orkambi-

experienced Population Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. 18.12.2018. Version 1.0.

13. European Medicines Agency 2018. Orphan Maintenance Assessment Report Symkevi, Treatment of cystic fibrosis, EU/3/17/1828.
14. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. 2019. Fachinformation Orkambi® 200 mg/125 mg Filmtabletten: Stand Januar 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020879> abgerufen am: 13.10.2020.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss 2020. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6607/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-476_ZD.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss 2019. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Hier: Wirkstoff Tezacaftor/Ivacaftor - Stenographisches Wortprotokoll. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-416/2019_04_08_Wortprotokoll_Tezacaftor-Ivacaftor_D408.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
17. Barreiro TJ, Perillo I 2004. An approach to interpreting spirometry. *Am Fam Physician*; 69(5):1107–14.
18. Corey M 2007. Power considerations for studies of lung function in cystic fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*; 4(4):334–7.
19. European Medicines Agency (EMA) 2009. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis 2009. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
20. VanDevanter D. R. Kahle J. S. O'Sullivan A. K. Skirica S. Hodgkins P. S. 2016. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *Journal of Cystic Fibrosis*; 15(2):147–57.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss 2020. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie) - Stand: 14. Mai 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2156/Kinder-RL_2020-05-14_iK-2020-03-25.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
22. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (CFF) 2014. Annual Data Report, Bethesda, Maryland 2013. Verfügbar unter: https://www.cff.org/2013_CFF_Patient_Registry_Annual_Data_Report.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
23. Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ, Jacobs JR, Konstan MW, Morgan WJ et al. 2010. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*; 9(4):250–6.
24. Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, Millar SJ, Wagener JS, Johnson CA et al. 2015. Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med*; 192(7):836–42.
25. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H 1992. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*; 326(18):1187–91.
26. George PM, Banya W, Pareek N, Bilton D, Cullinan P, Hodson ME et al. 2011. Improved survival at low lung function in cystic fibrosis: cohort study from 1990 to 2007. *BMJ (Clinical research ed.)*; 342.

27. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S et al. 2015. 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*; 34(1):1–15.
28. Sens B, Stern M 2013. Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/qualitaets_sicherung_mukoviszidose_2012.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
29. O'Sullivan BP, Freedman SD 2009. Cystic fibrosis. *Lancet*; 373(9678):1891–904.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Nutzenbewertung Wirkstoff Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508delMutation, homozygot), 28.11.2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3241/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ivacaftor_D-476.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
31. Waters V, Ratjen F 2015. Pulmonary Exacerbations in Children with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*; 12 Suppl 2:S200-6.
32. Cystic Fibrosis Trust 2009. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Verfügbar unter: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/~media/documents/the-work-we-do/care/consensus-docs-with-new-address/antibiotic-treatment.ashx?la=en> abgerufen am: 13.10.2020.
33. Bhatt JM 2013. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*; 22(129):205–16.
34. de With K, Wilke K, Kern WV, et.al. 2018. S3-Leitlinie: Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001l_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2020-02.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
35. Collaco JM, Green DM, Cutting GR, Naughton KM, Mogayzel PJ, JR 2010. Location and duration of treatment of cystic fibrosis respiratory exacerbations do not affect outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*; 182(9):1137–43.
36. Flume PA, Mogayzel PJ, JR, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ et al. 2009. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*; 180(9):802–8.
37. Smyth A, Elborn JS 2008. Exacerbations in cystic fibrosis: 3 - Management. *Thorax*; 63(2):180–4.
38. Wolter JM, Bowler SD, Nolan PJ, McCormack JG 1997. Home intravenous therapy in cystic fibrosis: a prospective randomized trial examining clinical, quality of life and cost aspects. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*; 10(4):896–900.
39. Cogen JD, Rosenfeld M 2018. Treating Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations: In the Hospital with a Physician or at Home under Your Own Supervision? *Ann Am Thorac Soc*; 15(2):169–70.
40. Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS 2012. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*; 11(6):461–79.
41. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J 2019. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf abgerufen am: 13.10.2020.

42. Burkhart M, Nährlich L 2020. Deutsches Mukoviszidose-Register. Zahlen, Daten & Fakten für Patienten & Angehörige. Patientenberichtsband 2020. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/patientenberichtsband_2020.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Nutzenbewertung Wirkstoff Tezacaftor/Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508delMutation, homozygot), 29.09.2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3808/2020-07-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Tezacaftor-Ivacaftor_D-552.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
44. Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose. 2020. Was ist Mukoviszidose? Informationen und Hintergrundinfos. Verfügbar unter: <https://www.muko.info/> abgerufen am: 13.10.2020.
45. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B 2016. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2013. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2013.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
46. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B 2016. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2014. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2014.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
47. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B 2016. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2015. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2015.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
48. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B 2017. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2016.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
49. Zolin A, Orenti A, Naehrlich L, van Rens J 2019. ECSF Annual Report 2017. Verfügbar unter: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2017_v1.3.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
50. Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kirihara J, Montgomery AB 2009. 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; 135(6):1610–8.
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017 2017. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

5.2 Stellungnahme der Universitätsmedizin Essen- Dr.S.Sutharsan

Datum	<< 21.10.2020 >>
Stellungnahme zu	<< Tezacaftor/Ivacaftor- Symkevi/Kalydeco– D-552/D-553>>
Stellungnahme von	<< Universitätsmedizin Essen- Dr.S.Sutharsan >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr.S.Sutharsan

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Symkevi –bessere Verträglichkeit als Orkambi und bessere Wirksamkeit (gesehen in der Lungenfunktion/Lebensqualität in der Studie bei 26 Patienten (VX16-661-110 und VX16-661-114) ^{1,2} und aktuell bei ca. 80-90 Patienten im Real-Life Setting) im Vergleich mit Patienten mit bestmöglicher symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie sowie unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Besseres Wechselwirkungsprofil ⁵	
Deutlich weniger Nebenwirkungen als Orkambi vor allem in VX16-661-114 ² und im Real-Life Setting bei zirka 80-90 Patienten in Essen	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Für den Endpunkt SUEs wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen abzüglich des der Grunderkrankung zystische Fibrose zuzuordnenden Preferred Term (PT) infektiöse pulmonale Exazerbationen vorgelegt. Durch die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu den SUEs geht ein Großteil der Ereignisse, die der Grunderkrankung zugeordnet werden können nicht in die Auswertungen ein.</p> <p>Die Effektschätzung für den indirekten Vergleich für die Endpunkte SUEs und Therapieabbrüche aufgrund UEs ist nicht ausreichend ergebnissicher. Ein höherer oder geringerer Schaden von TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA ist damit jeweils nicht belegt.</p> <p>Bei den spezifischen UEs wurde für den Endpunkt Ausschlag (PT) im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Dr.S.Sutharsan

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.
12 Patienten in der Studie VX16-661-114 ² in Essen, die vorher Orkambi wegen respiratorischer NW die Therapie mit Orkambi abbrachen, sind mit Symkevi viel besser zurechtgekommen und haben vor allem in der Lungenfunktion, Lebensqualität und Exazerbationsrate profitiert.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Langzeitbeobachtung im Rahmen der Studie VX16-661-110, 26 Patienten in der Universitätsmedizin Essen haben deutlich davon vor allem in Rate der Hospitalisierung und Exazerbation profitiert	<p>Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA + IVA und LUM/IVA herangezogen. Dieser basiert auf insgesamt drei RCTs: Studie 106 (TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC), Studie 103 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) und Studie 104 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) mit Placebo als Brückenkomparator. Aus dem indirekten adjustierten Vergleich ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige, offene Extensionsstudie der Phase III VX14-661-110 (nachfolgend Studie 110; TEZ/IVA + IVA) mit Datenschnitt zu Woche 96 vorgelegt. In die Studie wurden sowohl Patienten mit homozygoter (Studien VX13-661-103, VX14-661-106, VX14-661-111) als auch mit heterozygoter F508del-Mutation (Studien VX14-661-107, VX14-661-108, VX14-661-109) im CFTR-Gen, eingeschlossen. Die Studie 110 wird aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Dr.S.Sutharsan

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mittlerweile sind viele (80%) Patienten mit LUM/IVA auf TEZ/IVA wegen respiratorischer NW und bei weiblichen Patienten mit der Problematik mit Kontrazeption umgestellt, hierbei zeigt sich eine bessere Verträglichkeit.</p>	
<p>Zusammenfassend können wir aus unseren klinischen Erfahrungen folgende Schlüsse ziehen:</p> <p>Symkevi spricht gut auf die pulmonale Manifestation an und hat eine bessere Verträglichkeit als Orkambi. Symkevi hat hinsichtlich weiblicher Patienten einen erheblichen Vorteil gegenüber Orkambi.</p> <p>Orkambi scheint im Hinblick auf die gastrointestinale Manifestation(Gewicht, BMI) gut anzusprechen. Viele der Patienten mussten wegen respiratorischer NW die Therapie abbrechen und auf Symkevi wechseln.</p> <p>Pulmonale Manifestation entscheidet über den Progress der Erkrankung und letztlich der Mortalität.</p> <p>Der indirekte theoretische Vergleich bietet nicht die wahre Abbildung/Vergleich der beiden Präparate, die wir im klinischen Alltag bei unseren Patienten wahrnehmen.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in Kombination mit Ivacaftor (IVA) aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.“</p> <p>Tezacaftor/Ivacaftor weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) bestimmt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA + IVA und LUM/IVA herangezogen. Dieser basiert auf insgesamt drei RCTs: Studie 106 (TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC), Studie 103 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) und Studie 104 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) mit Placebo als Brückenkompator. Aus dem indirekten adjustierten Vergleich ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>In den Studien 106, 103 und 104 traten jeweils keine Todesfälle auf.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

	<p>Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen wurde im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Nachteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt.</p> <p>Aufgrund bestehender Unsicherheiten hinsichtlich möglicher regionaler Unterschiede bei der Hospitalisierung und der Tatsache, dass in der Gesamtrate für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt wurde, führt der festgestellte Nachteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen in der Bewertung des G-BA jedoch nicht zu einer Ableitung eines geringeren Nutzens von TEZ/IVA + IVA.</p> <p>Für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R wurde für die Patientenversion im indirekten adjustierten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt, wobei die klinische Relevanz nicht einschätzbar ist.</p> <p>Für die Domäne Gewichtsprobleme als auch für die gastrointestinale Domäne des CFQ-R konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.</p> <p>Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI z-Score wurde im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Morbidität zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied von TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.</p> <p>In den Kategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den</p>
--	--

Stellungnehmer: Dr.S.Sutharsan

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nebenwirkungen kein Zusatznutzen für TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: 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)
Seite 6 D-553	<p>Es kann eigentlich aufgrund der Studiendauer keine Aussage auf Morbidität gezogen. Daher ist die folgende Aussage eher zu streichen.</p> <p>Pulmonale Exazerbationen, Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen. Für die Endpunkte pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
Seite 8 D-553	<p>Ein Zusatznutzen wurde bisher abgeleitet. Unsere Erfahrungen bei Patienten mit F508/RF mit TEZ/IVA sind positiv. Die Patienten haben seit nun 2-3 Jahren keine i.v.-Therapie benötigt. Diese Patienten haben im Vergleich zu Population F/F einen milderen Verlauf. Trotzdem wird durch die Therapie mit TEZ/IVA der Progress der Lungenbeteiligung verlangsamt.</p> <p>Bewertung sollte geändert werden: Zusatznutzen liegt gegenüber BSC vor. Im Hinblick auf die pulmonale Situation treten kaum noch pulmonale Exazerbationen über die letzten 2-3 Jahre auf.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: 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)
Seite 7 D-553	<p>Für den Endpunkt SUEs (ohne Berücksichtigung des PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Die Aussage aus dem Dossier mit (Berücksichtigung des PT Infektiöse pulmonale Exazerbation der zystischen Fibrose) zeigt wunderbar den Effekt der Modulatortherapie TEZ/IVA gegenüber BSC-Placebo-Gruppe.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
Seite 7 D-552	<p>Aus den genannten Studien über einen Zeitraum von 24 Wochen kann nicht auf die Mortalität geschlossen. Besser wäre es, wenn die Langzeitstudien VX16-661-110 mit in die Bewertung aufgenommen hätte. Hier liegt eine Beobachtung über 2-3 Jahren der Patienten vor. Ein Blick auf die pulmonale Exazerbation zeigt, dass die Patienten erheblich davon profitiert haben.</p> <p>Bitte streichen, da die Studiendauer alle hier aufgeführten Studien, aber nicht die VX16-661-110 zur Beurteilung einer Gesamtmortalität nicht ausreicht.</p> <p>Gesamtmortalität</p> <p>In allen 3 Studien des indirekten Vergleichs traten im Studienverlauf keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor +</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA + IVA und LUM/IVA herangezogen. Dieser basiert auf insgesamt drei RCTs: Studie 106 (TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC), Studie 103 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) und Studie 104 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) mit Placebo als Brückenkomparator. Aus dem indirekten adjustierten Vergleich ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>In den Studien 106, 103 und 104 traten jeweils keine Todesfälle auf.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige, offene Extensionsstudie der Phase III VX14-661-110 (nachfolgend Studie 110; TEZ/IVA + IVA) mit Datenschnitt zu Woche</p>

Stellungnehmer: 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)
	Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.	96 vorgelegt. In die Studie wurden sowohl Patienten mit homozygoter (Studien VX13-661-103, VX14-661-106, VX14-661-111) als auch mit heterozygoter F508del-Mutation (Studien VX14-661-107, VX14-661-108, VX14-661-109) im CFTR-Gen, eingeschlossen. Die Studie 110 wird aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.
Seite 6 D-552	Es liegt keine Vergleichbarkeit der Studien vor und es liegt ein Verzerrungspotential vor.	Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA + IVA und LUM/IVA herangezogen. Dieser basiert auf insgesamt drei RCTs: Studie 106 (TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC), Studie 103 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) und Studie 104 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) mit Placebo als Brückenkomparator. Aus dem indirekten adjustierten Vergleich ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

Literaturverzeichnis

[1] Taylor-Cousar, J.L., et al., Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*, 2017. 377(21): p. 2013-2023.

[2] Schwarz C, Sutharsan S, Epaud R, Klingsberg RC, Fischer R, Rowe SM, Audhya PK, Ahluwalia N, You X, Ferro TJ, Duncan ME, Bruinsma BG. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis who stopped lumacaftor/ivacaftor due to respiratory adverse events. *J Cyst Fibros*. 2020 Jun 23:S1569-1993(20)30730-X. doi: 10.1016/j.jcf.2020.06.001. Epub ahead of print. PMID: 32586736.PMID: 32586736

5.3 Stellungnahme Carsten Schwarz für die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. (AGAM und DGP)

Datum	21.10.2020
Stellungnahme zu	Ivacaftor/Kalydeco und Tezacaftor+Ivacaftor/Symkevi
Stellungnahme von	<i>Carsten Schwarz für die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. (AGAM und DGP)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Carsten Schwarz

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) stehen erstmals Medikamente zur Verfügung, die einen kausalen Ansatz in der Therapie verfolgen. Die bereits über 2000 bekannten Mutationen lassen sich in sechs Klassen unterteilen, weshalb nicht eine CFTR-Modulatortherapie für alle Patienten gleichermaßen zur Verfügung steht respektive wirkt. Dies muss bei der Beurteilung der Zulassungsstudien, die im Weiteren diskutiert werden, auch berücksichtigt werden.</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 auch als Verlaufsparemeter allgemein und zur Beurteilung von klinischen Interventionen verwendet wird (3).</p>	<p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde in den Studien 106, 103 und 104 jeweils als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Im adjustierten indirekten Vergleich wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Dr. Carsten Schwarz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>
<p>Bezogen auf Symkevi und Kalydeco sind folgende Aspekte in Bezug auf einen Zusatznutzen aus klinischer Sicht eines Behandlers von signifikanter Bedeutung:</p>	
<p>1. Verträglichkeit</p> <p>Symkevi mit Kalydeco zeigt keinen Trend zu erhöhter Inzidenz von respiratorischen unerwünschten Nebenwirkungen wie zum Beispiel bronchialer Enge oder Luftnot. Dies war aber ein Trend in der Zulassungsstudie von Orkambi (Lumacaftor/Ivacaftor) bei CF Patienten mit Homozygotie für F508del. Klinisch lässt sich dies nach einem Jahr Erfahrung bestätigen. Keine Patienten mit einer Symkevi und Kalydeco Therapie hat eine bronchiale Enge innerhalb dieser 12 Monate entwickelt (6,7,8).</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Für den Endpunkt SUEs wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen abzüglich des der Grunderkrankung zystische Fibrose zuzuordnenden Preferred Term (PT) infektiöse pulmonale Exazerbationen vorgelegt. Durch die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu den SUEs geht ein Großteil der Ereignisse, die der Grunderkrankung zugeordnet werden können nicht in die Auswertungen ein.</p> <p>Die Effektschätzung für den indirekten Vergleich für die Endpunkte SUEs und Therapieabbrüche aufgrund UEs ist nicht ausreichend ergebnissicher. Ein höherer oder geringerer Schaden von TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA ist damit jeweils nicht belegt.</p> <p>Bei den spezifischen UEs wurde für den Endpunkt Ausschlag (PT) im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.</p>

Stellungnehmer: Dr. Carsten Schwarz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Interaktion</p> <p>Der zweite sehr wichtige Aspekt für die Patienten ist eine potentielle Interaktion mit anderen Medikamenten. Hierbei lassen sich zwei Bereiche klinisch sehr gut trennen. Der erste Bereich betrifft Frauen, die auf ihre Kontrazeption nicht verzichten möchten. Dies ist aber der Fall mit einer Orkambi-Therapie, da Medikamente, die über das Enzym CYP3A verstoffwechselt werden bei gleicher Anwendung von Orkambi, eine reduzierte Wirkung haben.</p> <p>Ein weitere wichtige Medikamenten-Interaktion besteht zusätzlich aufgrund des genannten Mechanismus zwischen Orkambi und anderen für die CF wichtigen Medikamenten wie Azole. (9,10) Allein aus diesem Grund ergibt sich ein signifikanter Zusatznutzen für die Therapie mit Symkevi mit Kalydeco.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>Für Patienten, die F508del heterozygot sind und in der Zulassungsindikation sind, gibt es aktuell keine andere Alternative als Symkevi mit Kalydeco. Im Vergleich zum „Best Standard of Care“</p> <p>Zeigen sich neben dem wichtigen Effekt auf die FEV1 ein zusätzlicher starker Effekt auf die Faktoren, die vor allem für die Patienten selbst von großer Wichtigkeit und Bedeutung sind. Diese wurden anhand des Cystic Fibrosis Questionnaire – Revised erfasst (CFQ-R). Es zeigt sich in den Domänen Atmungssystem, Gewichtsprobleme, körperliches Wohlbefinden, Vitalität, subjektive Gesundheitseinschätzung, Gefühlslage, soziale Einschränkungen, Rollenfunktion, Körperbild und Therapiebelastung ein statistisch signifikanter Unterschied. Zusätzlich konnte unter der Therapie mit Symkevi mit Kalydeco eine statistisch</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in Kombination mit Ivacaftor (IVA) aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.“</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Carsten Schwarz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>signifikante Besserung im körperlichen und psychischen Summenscore SF-12 v2.</p> <p>Diese Studienergebnisse spiegeln den starken Zusatznutzen, den die Patienten unter der Therapie mit Symkevi mit Kalydeco erleben, auch in der täglichen, klinischen Praxis wider. Nach einer bereits 12 monatigen Erfahrung als Kliniker mit Patienten, die Symkevi mit Kalydeco einnehmen, bkann man berichten, dass Patienten belastbarer sind, weniger Müdigkeit (Fatigue) haben, weniger Infekte (Exacerbationen) und weniger schwere Infekte haben, wieder mehr Schmecken und Riechen können, Gelenkbeschwerden weniger werden (ohne Schmerzmittel), besser schlafen können und insgesamt das Gefühl haben, mehr Energie und Kraft zu haben.</p> <p>Patienten berichten sogar, dass sie die Mukoviszidose gar nicht mehr merken und ein normales Leben führen könnten.</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)
	<p>Anmerkung: Ist der Endpunkt ppFEV1 patientenrelevant?</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>1. Die Beurteilung der Lungenfunktion anhand ppFEV1 ist ein Faktor zur Einschätzung des klinischen Zustandes eines Patienten mit CF (11-14).</p> <p>2. Erhalt der Lungenfunktion ppFEV1 ist einer der wichtigsten Therapieziele bei der Behandlung von Patienten mit CF, da prognoserelevant (15-18).</p> <p>3. Die häufigste Todesursache bei Patienten mit CF ist ein Versagen der Lunge (19-25).</p> <p>4. Verringerte Lungenfunktion korreliert mit erhöhter Inzidenz pulmonaler Exazerbationen (26, 27).</p> <p>Anmerkung:</p>	<p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde in den Studien 106, 103 und 104 jeweils als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Im adjustierten indirekten Vergleich wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt.</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

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)
	<p>Sind pulmonale Exazerbationen, die mit iv Antibiotika behandelt werden, schwere pulmonale Exazerbationen?</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Art der Antibiotikatherapie Applikation hängt mit dem Schweregrad der pulmonalen Exazerbation zusammen (28-32).</p>	
	<p>Anmerkung: TEZ/IVA hat geringeres Potential zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln als LUM/IVA</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: LUM/IVA ist ein starker CYP3A-Induktor, weshalb Ko-Medikationen problematisch sein können. TEZ/IVA hingegen ist kein CYP3A-Induktor, welches gleichzeitig Anwendung wichtiger Ko-Medikationen ermöglicht(9,10).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
	<p>Die eigene klinische Erfahrung an einem der größten Zentren zur Behandlung von Patienten mit CF bestätigt die o.g. Punkte.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich zu TEZ/IVA im Vergleich zu LUM/IVA sagen, dass die Wirksamkeit vergleichbar ist, aber TEZ/IVA deutlich besser verträglich ist und weniger Interaktionen mit anderen Medikamenten verursacht.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in Kombination mit Ivacaftor (IVA) aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.“</p>

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)
	<p>Des Weiteren lässt sich klinisch feststellen, dass Patienten mit einer „Residual function“ Mutation von der Therapie mit TEZ/IVA mindestens genauso profitieren, wie die Patienten mit homozygoter F508del Mutation.</p>	<p>Tezacaftor/Ivacaftor weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) bestimmt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA + IVA und LUM/IVA herangezogen. Dieser basiert auf insgesamt drei RCTs: Studie 106 (TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC), Studie 103 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) und Studie 104 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) mit Placebo als Brückenkomparator. Aus dem indirekten adjustierten Vergleich ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>In den Studien 106, 103 und 104 traten jeweils keine Todesfälle auf.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen wurde im adjustierten indirekten Vergleich ein</p>

		<p>statistisch signifikanter Nachteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt.</p> <p>Aufgrund bestehender Unsicherheiten hinsichtlich möglicher regionaler Unterschiede bei der Hospitalisierung und der Tatsache, dass in der Gesamtrate für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt wurde, führt der festgestellte Nachteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen in der Bewertung des G-BA jedoch nicht zu einer Ableitung eines geringeren Nutzens von TEZ/IVA + IVA.</p> <p>Für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R wurde für die Patientenversion im indirekten adjustierten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt, wobei die klinische Relevanz nicht einschätzbar ist.</p> <p>Für die Domäne Gewichtsprobleme als auch für die gastrointestinale Domäne des CFQ-R konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.</p> <p>Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI z-Score wurde im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Morbidität zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied von TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.</p> <p>In den Kategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität,</p>
--	--	--

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)
		Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen für TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA.

Literaturverzeichnis

- (1) Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation 2017 annualdata 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 Pulmonol*, 2010. 45(2): p. 127-34.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20054859>
- (4) Szczesniak, R., et al., Use of FEV1 in cystic fibrosis epidemiologic studies and clinical trials: A statistical perspective for the clinical researcher. *J Cyst Fibros*, 2017. 16(3): p. 318-326.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28117136>
- (5) CHMP – Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis_en.pdf
- (6) Wainwright, C.E., J.S. Elborn, and B.W. Ramsey, Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*, 2015. 373(18): p. 1783-4.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26510034>
- (7) Taylor-Cousar, J.L., et al., Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*, 2017. 377(21): p. 2013-2023.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29099344>
- (8) Rowe, S.M., et al., Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med*, 2017. 377(21): p. 2024-2035.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29099333>
- (9) Fachinformation Orkambi (Zugriff 27.11.2019)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_de.pdf
- (10) Fachinformation Symkevi (Zugriff 27.11.2019)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_de.pdf
- 11) 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>

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 Pulmonol*, 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) 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>

20) ECFS PR Annual Report 2016, Orenti A, Zolin A, Naehrlich L, van Rens J et al, 2018.

https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ecfspr_report2016_06062018.pdf

21) Deutsches Mukoviszidose-Register Berichtsband 2018

https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf

22) Corey, M. and V. Farewell, Determinants of mortality from cystic fibrosis in Canada, 1970-1989. *Am J Epidemiol*, 1996. 143(10): p. 1007-17.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8629607>

23) Liou, T.G., et al., Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol*, 2001. 153(4): p. 345-52.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11207152>

24) Kerem, E., et al., Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*, 1992. 326(18): p. 1187-91.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1285737>

25) Hayllar, K.M., et al., A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax*, 1997. 52(4): p. 313-7.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9196511>

26) 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>

27) 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>

28) S3-Leitlinie „Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus“

https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/092-001I_S3_Strategien-zur-Sicherung-rationaler-Antibiotika-Anwendung-im-Krankenhaus_2019-04.pdf

29) Waters, V. and F. Ratjen, Pulmonary Exacerbations in Children with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*, 2015. 12 Suppl 2: p. S200-6.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26595740>

[3] Bhatt, J.M., Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*, 2013. 22(129): p. 205-16.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23997047>

30) 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>

31) Wagener, J.S., et al., Oral, inhaled, and intravenous antibiotic choice for treating pulmonary exacerbations in

cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 2013. 48(7): p. 666-73.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22888106>

32) Antibiotic treatment for cystic fibrosis – 3rd edition, Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic

Working Group

<https://www.cysticfibrosis.org.uk/~media/documents/the-work-we-do/care/consensus-docs-with-new->

5.4 Stellungnahme Prof. Rainald Fischer Mukoviszidose-Zentrum München-West

Datum	<< 20.10.2020 >>
Stellungnahme zu	Tezacaftor/Ivacaftor
Stellungnahme von	<i>Prof. Rainald Fischer</i> <i>Mukoviszidose-Zentrum München-West</i> Gleichmannstrasse 5 81241 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Rainald Fischer, Zentrum für erwachsene Mukoviszidose-Patienten, Gleichmannstr. 5, 81241 München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbewertung D-552: Der Stellungnehmer nimmt zwar zur Kenntnis, dass das IQWiG das FEV1 %Soll nicht als Surrogat-Parameter für die Mortalität ansieht, ist hier aber aufgrund der klinischen Erfahrung über mehr als 20 Jahre anderer Ansicht. Auf die Diskussion der Studienlage soll verzichtet werden, dies hat das IQWiG bereits vorgenommen, auch wenn das Ergebnis aus meiner Sicht nicht korrekt ist.</p> <p>Nur eine Verbesserung der Lungenfunktion, auch wenn es nur wenige Prozente vom Soll sind, verbessert die Lebenserwartung der Patienten und vermindert die Häufigkeit der Hospitalisationen. Daher sollte der G-BA im Gegensatz zum IQWiG die Ergebnisse der Effekte von Tezacaftor/Ivacaftor auf die Lungenfunktion von FF CF-Patienten in Betracht ziehen und daher einen geringen Zusatznutzen anerkennen.</p> <p>Ein weiterer wesentlicher klinischer Aspekt ist das Fehlen von Verschlechterungen der Lungenfunktion unter Tezacaftor/Ivacaftor. Wir konnten unter Lumacaftor/Ivacaftor viele Patienten mit stark eingeschränkter FEV1 nicht auf Orkambi einstellen, da die Patienten mit nicht – tolerabler Obstruktion reagierten. Diese Effekte zeigen sich unter Tez/Iva nicht, wie auch in Schwarz et al. kürzlich publiziert.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Nutzenbewertung D-553: Hier ist es leider zu unethischen Einschätzungen der Studienanforderungen an die Studie zu den Effekten von Tezacaftor/Ivacaftor bei CF-Patienten mit residual-function gekommen.</p> <p>Die Ethikkommission der LMU München, bei der wir als Studienzentrum die Studie VX16-661-108 eingereicht haben, hat uns aufgrund der vorliegenden, positiven Studiendaten der Phase I und II mitgeteilt, dass</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in Kombination mit Ivacaftor (IVA) aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.“</p>

Stellungnehmer: Prof. Rainald Fischer, Zentrum für erwachsene Mukoviszidose-Patienten, Gleichmannstr. 5, 81241 München

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>längere, z. B. 24 Wochen Studien mit Placebo-Arm aufgrund der bereits vorliegenden Daten als unethisch zu bewerten wären. Zudem wurde von der Ethikkommission klar mitgeteilt, dass allen Patienten der Studie VX16-661-108 im Anschluss an die Studie die Teilnahme an der Open-Label-Phase garantiert werden muss, da BSC im Vergleich zu den zu erwartenden Studiendaten deutlich schlechter abschneidet.</p> <p>Daher müssen die Studiendaten der VX16-661-108 in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, zur Bewertung des Risikos können die Daten aus den Open-Label-Anschluß-Studien verwendet werden. Diese Daten wurden inzwischen auch publiziert und zeigen deutlich den positiven, rasch eintretenden Effekt von Tezacaftor/Ivacaftor in residual function CF-Patienten.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Im Gegensatz zu Lumacaftor/Ivacaftor ergeben sich bei der Anwendung von Tezacaftor/Ivacaftor weniger Arzneimittelinteraktionen, die insbesondere für Frauen (hormonelle Kontrazeption) und CF-Patienten mit allergischer bronchopulmonaler Aspergillose wichtig sind, da hier auch wieder antimykotische Therapie eingesetzt werden können. Zudem ist die Interaktion mit der Testosteron-Achse geringer, es treten weniger depressive Verstimmungen auf.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Rainald Fischer, Zentrum für erwachsene Mukoviszidose-Patienten, Gleichmannstr. 5, 81241 München

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)
4, Absatz 2 (ganze r Absatz)	<p>Anmerkung: Wie oben bereits angeführt, wäre eine längere Studiendauer bei Patienten mit residual-function Mutation mit Placeboarm unethisch und wäre von den zuständigen Ethikkommissionen nicht zustimmend bewertet worden. Begründet wurde dies mit den bereits vorliegenden Ergebnissen der Phase I und II – Studien.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die vom pU eingeschlossene Studie VX14-661-108 ist aufgrund der nur 8-wöchigen Behandlungsphase 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 trotzdem bei bestimmten Mutationen (residual function) Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzeiteffekte auftreten. Es können Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. bei pulmonalen Exazerbationen und ihren Folgen oder unerwünschten Ereignissen (UEs), durch Teilnahme der Patienten an Open-Label-Anschlußstudien mit Verum.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Prof. Rainald Fischer, Zentrum für erwachsene Mukoviszidose-Patienten, Gleichmannstr. 5, 81241 München

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>Anmerkung: Alle weiteren Schlußfolgerungen ergeben sich aus der Notwendigkeit, aus ethischen Gründen die Ergebnisse der 8-Wochen-Studie in die Nutzenbewertung eingehen zu lassen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus meiner Sicht besteht bei Patienten mit residual-function Mutation und Mukoviszidose bei der Einnahme von Tezacaftor/Ivacaftor ein erheblicher Zusatznutzen im Vergleich zu BSC (siehe zweite Literaturstelle)</p>	

Literaturverzeichnis

Verträglichkeit von Tez/Iva auch bei Patienten, die Lum/Iva abbrechen mussten:

Schwarz C, Sutharsan S, Epaud R, Klingsberg RC, Fischer R, Rowe SM, Audhya PK, Ahluwalia N, You X, Ferro TJ, Duncan ME, Bruinsma BG. Tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis who stopped lumacaftor/ivacaftor due to respiratory adverse events. *J Cyst Fibros.* 2020 Jun 23:S1569-1993(20)30730-X. doi: 10.1016/j.jcf.2020.06.001. Epub ahead of print. PMID: 32586736.

Effekte der Gabe von Tez/Iva auf Patienten mit residual function:

Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, Wilson J, Tullis E, Nair N, Simard C, Han L, Ingenito EP, McKee C, Lekstrom-Himes J, Davies JC. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 2017 Nov 23;377(21):2024-2035. doi: 10.1056/NEJMoa1709847. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29099333; PMCID: PMC6472479.

5.5 Stellungnahme Dr. K. Poplawska /Universitätsmedizin Mainz

Datum	22.10.2020
Stellungnahme zu	Tezacaftor/Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot) Kürzel: D-552
Stellungnahme von	Dr. K. Poplawska /Universitätsmedizin Mainz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Krystyna Poplawska

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung: Zystische Fibrose (Synonym: Mukoviszidose) ist die häufigste das Leben verkürzende genetisch bedingte Erkrankung in der kaukasischen Bevölkerung. Trotz der großen Fortschritte in der Therapie in den letzten 20 Jahren, sterben in Deutschland heute noch sehr junge Menschen an dieser Krankheit, vorwiegend an einem respiratorischen Versagen (Deutscher Mukoviszidose Register Berichtjahr 2018)¹. Die Einführung der CFTR-Modulatoren in der Behandlung der Mukoviszidose bedeutete, dass eine kausale Therapie, welche das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen kann, den Patienten eine ganz neue Lebensperspektive öffnet.</p> <p>Das Kombinationspräparat aus Tezacaftor und Ivacaftor steht in Deutschland zur Behandlung von an Mukoviszidose (zystischer Fibrose) erkrankten p.Phe508del homozygoten Patienten und heterozygoten Patienten mit einer Restfunktionsmutation zur Verfügung. Ausschlaggebend für die Zulassung waren die Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden und Placebo kontrollierten Studie, welche nach 24 Wochen eine signifikante Besserung der Lungenfunktion (gemessen als FEV1-Wert) in der mit Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) behandelten Gruppe nachweisen konnte. 2 Diese Studie zeigte auch ein gutes Sicherheitsprofil vom TEZ/IVA, mit weniger Nebenwirkungen in der Verum- als in der Placebo-Gruppe². Die Wahl des FEV1-Wertes als primären Endpunkt in dieser Zulassungsstudie erfolgte aufgrund der besonderen Wertigkeit dieses Parameters in der Einschätzung des klinischen Zustandes der Menschen mit Mukoviszidose. FEV1 wird als Verlaufsparemeter für die Einschätzung der Wirksamkeit der antibiotischen Therapien (Messung vor und nach der Therapie) verwendet und wird routinemäßig zur Beurteilung des klinischen Verlaufes der Menschen mit Mukoviszidose herangezogen. Der FEV1-</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Krystyna Poplawska

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wert zeigt auch eine positive Korrelation mit der Lebensqualität (CFQ-R) ^{3,4} .	
<p>Sicherheitsprofil: Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) wurde als erster CFTR-Modulator für die Patienten mit homozygoter Mutation für p.Phe508del zugelassen. Trotz gut belegtem Nutzen dieser Therapie entwickelten einige Patienten eine deutliche bronchiale Obstruktion und beendeten die Therapie daher vorzeitig. Der Trend zu einer erhöhten Inzidenz unerwünschter respiratorischer Ereignisse (vor allem Brustenge und Dyspnoe) bei LUM/IVA wurde bereits in der Zulassungsstudien beobachtet⁵. Insbesondere die Patienten mit bereits stark eingeschränkter Lungenfunktion mussten die Therapie häufig abbrechen (eigene Beobachtung; aus dem Kollektiv der 15 Patienten behandelten Patienten beendeten 4 Patienten aufgrund der bronchialen Obstruktion vorzeitig die Therapie). Diese Beobachtungen wurden auch in mehreren Studien („real life“ Erfahrungen) bestätigt^{6,7}. Sehr wichtig erscheint in diesem Zusammenhang die Studie 661-114 zur Sicherheit, Wirksamkeit und Verträglichkeit von TEZ/IVA bei Patienten, die LUM/IVA wegen respiratorischer unerwünschter Ereignisse (RUE) abbrechen. Diese Studie zeigte keine erhöhte Inzidenz unerwünschter respiratorischer Ereignisse (RUE) in der TEZ/IVA-Gruppe gegenüber gestellten Placebo-Gruppe (14,0 % in TEZ/IVA vs. 21,3 % in PBO- Gruppe)⁸</p> <p>Es ist wichtig zu erwähnen, dass 38% der Patienten aus Deutschland stammen und viele Patienten mit weit fortgeschrittenen Lungenerkrankung/ geringer Lungenfunktion (ca. 50 % der Patienten mit FEV1 < 40 %) an dieser Studie teilgenommen haben ⁸. Ein weiterer wichtiger Aspekt des Vergleichs der therapeutischen Optionen ist die Tatsache, dass LUM/IVA ein starker CYP3A-Induktor ist und die Aktivität von Medikamenten, die von CYP3A verstoffwechselt werden, bei</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Für den Endpunkt SUEs wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen abzüglich des der Grunderkrankung zystische Fibrose zuzuordnenden Preferred Term (PT) infektiöse pulmonale Exazerbationen vorgelegt. Durch die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu den SUEs geht ein Großteil der Ereignisse, die der Grunderkrankung zugeordnet werden können nicht in die Auswertungen ein.</p> <p>Die Effektschätzung für den indirekten Vergleich für die Endpunkte SUEs und Therapieabbrüche aufgrund UEs ist nicht ausreichend ergebnissicher. Ein höherer oder geringerer Schaden von TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA ist damit jeweils nicht belegt.</p> <p>Bei den spezifischen UEs wurde für den Endpunkt Ausschlag (PT) im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.</p>

Stellungnehmer: Dr. Krystyna Poplawska

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gleichzeitiger Anwendung mit LUM/IVA, jedoch nicht bei TEZ/IVA, reduziert wird^{9,10}.</p> <p>Viele Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Mukoviszidose leiden unter Pilzinfektionen, die mit Antimykotika aus der Gruppe der Azole behandelt werden. Diese Substanzen können unter der Behandlung mit LUM/IVA nur schwer dosiert werden. Diese häufigen Wechselwirkungen sind unter TEZ/IVA deutlich geringer. Auch die orale Antikonception gestaltet sich unter der Modulation mit LUM/IVA häufig schwierig und nicht verlässlich.</p>	
<p>Eigene Erfahrungen mit dem Medikament Tezacaftor/Ivacaftor aus dem klinischen Alltag:</p> <p>Seit der Zulassung des Medikaments Tezacaftor/Ivacaftor wurden in unserem Zentrum 26 Patienten mit diesem CFTR-Modulator behandelt. Besonders profitiert von dieser Behandlung haben die Patienten mit mäßig eingeschränkter Lungenfunktion, aber auch bei den Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung konnte eine deutliche Stabilisierung der pulmonalen Situation beobachtet werden. Insbesondere stellten wir eine Reduktion der Häufigkeit und der Schwere der pulmonalen Exazerbationen fest. Da gerade bei Patienten mit geringerer Lungenfunktion häufiger pulmonale Exazerbationen auftreten und die Häufigkeit der pulmonalen Exazerbation ein wichtiger prognostischer Faktor für den weiteren Verlauf der pulmonalen Situation bei Menschen mit zystischer Fibrose ist¹¹, gewinnt einer Reduktion der Häufigkeit der pulmonalen Exazerbation nochmals an Gewicht. Einige unserer Patienten aus diesem Kollektiv (die mir persönlich besonders im Gedächtnis verblieben sind) berichten von einem Energieschub und einer wieder mehr Lust am Leben teilzunehmen, Sport zu treiben und Zukunftspläne zu schmieden. Von 26 behandelten Patienten wurden 11 aufgrund der Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit anderen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. Krystyna Poplawska

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Substanzen vom LUM/IVA auf TEZ/IVA in unserem Zentrum umgestellt (z.B. Wechselwirkung mit Azolen bei ABPA und anderen Pilzinfektionen). 5 unserer Patienten profitierten zwar eindeutig von der Therapie mit LUM/IVA, zeigten aber einen deutlichen Abfall des FEV1-Wertes bis zu 2 Stunden nach der Einnahme des Medikaments, was zu einer deutlichen Einschränkung der Belastbarkeit führte. Dieser Effekt wurde nicht mehr nach der Umstellung auf TEZ/IVA beobachtet. Alle Patienten, die in unserer Ambulanz umgestellt wurden, nehmen das neue Medikament weiter. Bei den klinischen Kontrollen beschreiben die mit TEZ/IVA behandelten Menschen eine Verbesserung der Lebensqualität, mehr Energie und eine bessere Belastbarkeit im Alltag.</p>	

Literaturverzeichnis:

1. Deutsches Mukoviszidose Register Berichtjahr 2018
https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf /
2. Taylor-Cousar, J.L., et al., Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med*, 2017. 377(21): p. 2013-2023.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29099344>
3. 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>
4. 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>
5. Wainwright, C.E., J.S. Elborn, and B.W. Ramsey, Lumacaftor- Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*, 2015. 373(18): p. 1783-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26510034>
6. Hubert, D., et al., Real-life initiation of lumacaftor/ivacaftor combination in adults with cystic fibrosis homozygous for the Phe508del CFTR mutation and severe lung disease. *J Cyst Fibros*, 2017. 16(3): p. 388-391.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28325531>
7. Popowicz, N., et al., Immediate effects of lumacaftor/ivacaftor administration on lung function in patients with severe cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros*, 2017. 16(3): p. 392-394. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28314539>
8. Schwarz C, Sutharsan S, Epaud R, et al. Sicherheit, Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tezacaftor/Ivacaftor bei CF-Patienten, die zuvor Lumacaftor/Ivacaftor aufgrund respiratorischer unerwünschter Ereignisse abbrechen: eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3b-Studie präsentiert bei: Deutsche Mukoviszidose Tagung (DMT); 22.–24 November 2018; Würzburg.
https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/dmt/dmt_2018_abstraktband.pdf
9. Fachinformation Orkambi (Zugriff 27.11.2019)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orkambi-epar-product-information_de.pdf
10. Fachinformation Symkevi (Zugriff 27.11.2019)
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/symkevi-epar-product-information_de.pdf
11. Flume, P.A., et al., Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. 180(9): p. 802-8.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19729669>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten: siehe auch allgemeine Anmerkung

-

5.6 Stellungnahme der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Datum	12.10.2020
Stellungnahme zu	Tezacaftor/Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, homozygot)
Stellungnahme von	<i>Dr. med. Jutta Hammermann Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin, Allergologie, Pädiatrische Pneumologie und Palliativmedizin</i> UniversitätsMukoviszidoseCentrum „Christiane Herzog“ Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Technische Universität Dresden Fetscherstr. 74, 01307 Dresden jutta.hammermann@universitätsklinikum-dresden.de Für die Arbeitsgemeinschaft Mukoviszidose der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Jutta Hammermann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Stellungnahme zur Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor+Ivacaftor im Vergleich zur Therapie mit Lumacaftor/ivacaftor bei Kindern ab 12 Jahren und Erwachsenen die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis-Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind. Die Bewertung von Tezacaftor/Ivacaftor+Ivacaftor erfolgt für eine Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor-150-mg-Tabletten.</p> <p>Die Stellungnahme wurde verfasst aus der AG Mukoviszidose der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), stellvertretend für die Gesellschaft.</p> <p>Vorab möchte ich darauf hinweisen, dass für die Nutzungsbewertung natürlich eine kritische Beurteilung von Wirkung, Nutzen und Therapiekosten erfolgen muss und dass doppelt-blind Placebo-kontrollierte Studien hierzu herangezogen werden müssen. Andererseits zeigt die klinische Erfahrung, dass oft erst nach einem deutlich längeren Vergleich im Alltag, ohne Einschränkungen der BCT eine Bewertung des Zusatznutzens möglich ist.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Jutta Hammermann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Kombinationstherapie Tezacaftor/Ivacaftor +Ivacaftor im direkten Vergleich mit Lumacaftor/Ivacaftor liegt keine direkte Vergleichsstudie vor, nichts desto trotz stimme ich der Bewertung des IQWiG zu, dass im indirekten Vergleich kein signifikanter Zusatznutzen darstellbar ist. Der - wenn auch nicht signifikante - Zusatznutzen in einzelnen Bereichen der Bewertung sollte jedoch nicht außer Acht gelassen werden bei der Entscheidung, welches Medikament langfristig eingesetzt wird.</p>	
<p>Dementsprechend ist die Verordnung und ein engmaschiges Monitoring der Therapie, wie auch vom Hersteller gefordert, durch einen CF-erfahrenen Arzt notwendig, um zu entscheiden, welches Medikament im Einzelfall für den Patienten die bessere Wirkung und geringere Nebenwirkungen erreicht. Dies entspricht dem im Anfang des Dossiers geforderten Ansatzes die „bestmögliche individualisierte Therapie“ für jeden einzelnen Patienten herauszufinden und durchzuführen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Jutta Hammermann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Neben Studien über 24 Wochen ist meines Erachtens nach eine Langzeitbeobachtung über mehrere Jahre notwendig - z.B. anhand von Registerauswertungen - um zu sehen, in wie weit die eine der anderen Therapie wirklich überlegen ist oder nicht, bzw. ob sie als gleichwertig anzusehen sind.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA + IVA und LUM/IVA herangezogen. Dieser basiert auf insgesamt drei RCTs: Studie 106 (TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC), Studie 103 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) und Studie 104 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) mit Placebo als Brückenkompator. Aus dem indirekten adjustierten Vergleich ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer die einarmige, offene Extensionsstudie der Phase III VX14-661-110 (nachfolgend Studie 110; TEZ/IVA + IVA) mit Datenschnitt zu Woche 96 vorgelegt. In die Studie wurden sowohl Patienten mit homozygoter (Studien VX13-661-103, VX14-661-106, VX14-661-111) als auch mit heterozygoter F508del-Mutation (Studien VX14-661-107, VX14-661-108, VX14-661-109) im CFTR-Gen, eingeschlossen. Die Studie 110 wird aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Jutta Hammermann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Neben dem direkten Vergleich der beiden Medikamente sollten die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 solitär gesehen nicht außer Acht gelassen werden, da der Zusatznutzen gegenüber BCT dargestellt wird und es durchaus Patienten gibt, die unter einer Lumacaftor/Ivacaftor-Therapie nicht nur ein geringes Therapie-Ansprechen zeigen, sondern auch durch vermehrte Nebenwirkungen diese Therapie abbrechen müssen. Hier zeigt sich im Einzelfall durchaus sowohl ein besseres Ansprechen, als auch eine bessere Verträglichkeit von Tezacaftor/Ivacaftor. Individuelle Grund- und Begleiterkrankungen, sowie begleitende Therapien können im Einzelall ebenfalls die Therapie-Entscheidung beeinflussen.</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in Kombination mit Ivacaftor (IVA) aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.“</p> <p>Tezacaftor/Ivacaftor weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) bestimmt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA + IVA und LUM/IVA herangezogen. Dieser basiert auf insgesamt drei RCTs: Studie 106 (TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC), Studie 103 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) und Studie 104 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) mit Placebo als Brückenkomparator. Aus dem indirekten adjustierten Vergleich ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>In den Studien 106, 103 und 104 traten jeweils keine Todesfälle auf.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen wurde im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Nachteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt.

Aufgrund bestehender Unsicherheiten hinsichtlich möglicher regionaler Unterschiede bei der Hospitalisierung und der Tatsache, dass in der Gesamtrate für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt wurde, führt der festgestellte Nachteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen in der Bewertung des G-BA jedoch nicht zu einer Ableitung eines geringeren Nutzens von TEZ/IVA + IVA.

Für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R wurde für die Patientenversion im indirekten adjustierten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt, wobei die klinische Relevanz nicht einschätzbar ist.

Für die Domäne Gewichtsprobleme als auch für die gastrointestinale Domäne des CFQ-R konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI z-Score wurde im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Morbidität zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied von TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.

Stellungnehmer: Dr. med. Jutta Hammermann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In den Kategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen für TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA.</p>
<p>Die Therapiekosten für Tezacaftor/Ivacaftor+Ivacaftor sind höher als für Lumacaftor/Ivacaftor. Dies sollte bei der Verordnung natürlich berücksichtigt werden, aber in oben genannten Fällen nicht zum Ausschluss dieser Therapie-Option führen, die unabhängig von den 24-Wochen-Daten langfristig Lebensqualität, Symptom- und Therapielast und Lebenserwartung des einzelnen Patienten deutlich verbessern kann.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Im Dossier des IQWiG und in der Fragestellung nicht berücksichtigt ist die mittlerweile vorliegende Zulassung für die Triple-Therapie mit Tezacaftor/Elexacaftor/Ivacaftor+Ivacaftor, welche den Einsatz der Therapie mit Tezacaftor/Ivacaftor in Zukunft sicher auf noch weniger Patienten beschränken wird.</p>	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Jutta Hammermann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellvertretend für die GPP widerspreche ich hiermit dem Gutachten des IQWiG, das Tezacaftor / Ivacaftor+Ivacaftor keinen Zusatznutzen in der o.g. Altersgruppe zuspricht im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor. Der Zusatznutzen ist nicht signifikant und kann nicht über die ganze Patientengruppe gemittelt werden, für einzelne Patienten jedoch nachweisbar. Dementsprechend muss der Einsatz im klinischen Alltag kritisch geprüft werden und es muss begründbar sein, was zu der Therapie-Entscheidung geführt hat, die Therapie-Effekte müssen dokumentiert werden. Ein weiterer Einsatz des Medikamentes sollte jedoch möglich sein.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA + IVA und LUM/IVA herangezogen. Dieser basiert auf insgesamt drei RCTs: Studie 106 (TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC), Studie 103 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) und Studie 104 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) mit Placebo als Brückenkompator. Aus dem indirekten adjustierten Vergleich ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>In den Studien 106, 103 und 104 traten jeweils keine Todesfälle auf.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Morbidität zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied von TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.</p> <p>In den Kategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen für TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA.</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)
S.30 S.33 S.34	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Mortalität stellt in der Studienpopulation von Patienten mit genannten Einschlusskriterien bezüglich Lungenfunktion und Stabilität des Krankheitsverlaufes, sowie eines Beobachtungszeitraumes über 24 Wochen keinen geeigneten Bewertungsparameter dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im Rahmen dieser Studien nicht zur Bewertung geeignet, prospektiv Auswertung von Register-Daten sinnvoll.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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)
S.31	<p>Anmerkung:</p> <p>BMI im Normbereich:</p> <p>Die hochkalorische Ernährung zum Erreichen eines BMI im Normbereich gehört grundsätzlich zu den Therapiesäulen bei Mukoviszidose. Die Anstrengungen um dies zu erreichen sind jedoch häufig groß.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Auch bei einem BMI im Normbereich (therapeutisch gesteuert) sollten positive Veränderungen berücksichtigt werden.</p>	<p><i>Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score</i></p> <p>Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.</p> <p>Der Endpunkt absolute Veränderung im BMI z-score wurde in den Studien 106, 103 und 104 für Patienten unter 20 Jahre erhoben. Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI z-Score wurde im adjustierten indirekten Vergleich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.</p>

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)
S.45	<p>Im direkten Vergleich zeigen sich nicht signifikante Unterschiede bezüglich UE's mit einem leichten Vorteil für Tezacaftor/Ivacaftor+Ivacaftor für UE's und umgekehrt einem leichten Vorteil für SUE's für Lumacftor/Ivacaftor dar. Die Auswertung ist jedoch bezüglich der einzelnen Ursachen nicht differenziert genug und zeigt erneut, das individuelle, personalisierte Unterscheide bestehen, die berücksichtigt werden müssen.</p>	<p>Für den Endpunkt SUEs wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen abzüglich des der Grunderkrankung zystische Fibrose zuzuordnenden Preferred Term (PT) infektiöse pulmonale Exazerbationen vorgelegt. Durch die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu den SUEs geht ein Großteil der Ereignisse, die der Grunderkrankung zugeordnet werden können nicht in die Auswertungen ein.</p> <p>Die Effektschätzung für den indirekten Vergleich für die Endpunkte SUEs und Therapieabbrüche aufgrund UEs ist nicht ausreichend ergebnissicher. Ein höherer oder geringerer Schaden von TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA ist damit jeweils nicht belegt.</p> <p>Bei den spezifischen UEs wurde für den Endpunkt Ausschlag (PT) im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.</p>

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)
S.43	Der vom Hersteller beschriebene geringe Zusatznutzen im Hinblick auf pulmonale Exazerbationen in der Subgruppe der unter 18jährigen sollte nicht außer Acht gelassen werden.	Zusammenfassend ergibt sich für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen für TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA.

Literaturverzeichnis

Die vom IQWiG herausgearbeitete Literaturrecherche wurde mit berücksichtigt.
Unten genannter Review stellt noch einmal eine Zusammenfassung veröffentlichter Daten dar.

Sala MA., Jain M.; Expert Rev Resp Med 2018 „Tezacaftor for the treatment of cystic fibrosis“

5.7 Stellungnahme des BIO Deutschland e. V.

Datum	22.10.2020
Stellungnahme zu	Tezacaftor/Ivacaftor / Symkevi® - Wiedereinreichung nach Überschreitung 50 Mio € Umsatzschwelle Verfahren (D-552, D-553)
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 der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen der kaukasischen Bevölkerung, mit ca. 6.000 Betroffenen in Deutschland und damit als seltene Erkrankung anerkannt.</p> <p>Zugrunde liegt der Erkrankung ein genetischer Defekt im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Bei CF ist das CFTR-Protein entweder nicht oder in zu geringer Dichte auf der epithelialen Zelloberfläche vorhanden und/oder in der Funktion eingeschränkt, wodurch es zu einer Beeinträchtigung der CFTR-Aktivität kommt. Das CFTR-Protein selbst ist ein Ionenkanal in der apikalen Oberfläche aller Epithelzellen, der an der Regulation des Wasser- und Salz-Austauschs beteiligt ist. Folge ist ein fehlerhafter Transport von Chlorid durch die Zellmembran, mit der Folge einer Dehydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms in wichtigen Organen. Eine verringerte Aktivität des CFTR-Ionenkanals führt zu pathologischen Veränderungen bis zum Funktionsverlust exokriner Drüsen und Organe wie Lunge, Pankreas, Gastrointestinaltrakt, Leber, Gallenwege und Reproduktionsorgane. Die F508del Mutation ist die mit Abstand häufigste Mutation. Eine typische Manifestation findet sich in der Entzündung und häufigen Infektion der Lunge, welche über die Jahre zur erheblichen Einschränkung des Lungenvolumens und der Lungenfunktion führt.</p> <p>Symkevi® als Kombination der Wirkstoffe Tezacaftor und Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose in Kombination mit Ivacaftor bei CF-Patienten ab 12 Jahren mit homozygoter F508del-Mutation (hF508del) im CFTR-Gen oder heterozygoten F508del-Mutation und einer Residual Function Mutation (F508del/RF) auf dem zweiten Allel im CFTR-Gen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ermöglicht einen gezielten Einsatz im Sinne einer Personalisierten Medizin - kausal statt symptomatisch.</p> <p>Gerade die Kombination aus Tezacaftor, das die CFTR-Kanalproteine auf der Zelloberfläche erhöht, während Ivacaftor die Funktionsfähigkeit der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteinkanäle verbessert, 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 (als CFTR-Korrektor) und Ivacaftor (als CFTR-Potentiator) führt bei betroffenen Patienten zu einen erhöhten Chloridionentransport durch die Zellmembran.</p> <p>Die Zulassung erfolgt dabei in zwei Anwendungsgebieten: einerseits für Patienten, die homozygot bzgl. der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (A) und andererseits, für Patienten mit einer F508del/RF-Mutation (B).</p>	
<p><u>Übertragung klinischer Studienergebnisse anderer CF-Mutationen auf das vorliegende Anwendungsgebiet B</u></p> <p>Im Anwendungsgebiet B wurde die Studie VX14-661-108 mit ihren 8-Wochen-Daten 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 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 Kurzeitbetrachtung sind solche Einflüsse geringer. Eine verpflichtende Vorgabe für die Studiendauer ist nicht erkennbar. Wenn also Effekte in</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in Kombination mit Ivacaftor (IVA) aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.“</p> <p>Tezacaftor/Ivacaftor weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) bestimmt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die</p>

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer 8-Wochenstudie gezeigt werden können, sollten diese auch für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Außerdem hat sich im Ergebnis der Verlängerungsstudie VX14-661-110 auch gezeigt, dass bei Weiterbehandlung der Patienten der RCT VX14-661-108 bis zu 96 Wochen die Lungenfunktion bei Behandlung mit Tezacaftor und Ivacaftor unverändert bleibt (Änderung in der Verlängerungsphase ist statistisch nicht signifikant). D.h. der nach 8 Wochen erreichte Effekt ist bereits nach dieser Behandlungsdauer stabil und bleibt erhalten.</p> <p>Im vorliegenden Dossier werden zudem die Ergebnisse der 24-wöchigen Phase3-Studie VX14-661-106 ergänzend dargestellt. In dieser Studie sind Patienten eingeschlossen, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind. Dies erfolgt aufgrund der Ähnlichkeit zwischen den homo- und heterozygoten Patienten, der übereinstimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapie, der gleichen Auswahl patientenrelevanter Endpunkte sowie identischer Operationalisierungen der Endpunkte zwischen beiden Studien.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt somit zusätzliche Evidenz zum patientenrelevanten Nutzen in Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation sind bereit und orientiert sich hierbei an den Maßgaben eines Evidenztransfers von älteren hin zu pädiatrischen Populationen gemäß der EU-Kinderverordnung.</p> <p>Hierfür müssen folgende Kriterien erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Der Wirkmechanismus muss identisch sein2. Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen übertragbar sein <p>Diese Kriterien werden überzeugend als erfüllt dargestellt. Zwar nutzt der pharmazeutische Unternehmer hier einen Kriterienkatalog, der für die</p>	<p>homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA + IVA und LUM/IVA herangezogen. Dieser basiert auf insgesamt drei RCTs: Studie 106 (TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC), Studie 103 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) und Studie 104 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) mit Placebo als Brückenkomparator. Aus dem indirekten adjustierten Vergleich ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>In den Studien 106, 103 und 104 traten jeweils keine Todesfälle auf.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen wurde im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Nachteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt.</p> <p>Aufgrund bestehender Unsicherheiten hinsichtlich möglicher regionaler Unterschiede bei der Hospitalisierung und der Tatsache, dass in der Gesamtrate für den Endpunkt pulmonale Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt wurde, führt der festgestellte Nachteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund pulmonaler Exazerbationen in der Bewertung des G-BA jedoch nicht zu einer Ableitung eines geringeren Nutzens von TEZ/IVA + IVA.</p> <p>Für die Domäne Atmungssystem des CFQ-R wurde für die Patientenversion im indirekten adjustierten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt, wobei die klinische Relevanz nicht einschätzbar ist.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Übertragung von Ergebnissen von Erwachsenen auf Kinder, und nicht für die Übertragung von Ergebnissen von Patienten mit einem Mutationstyp auf Patienten mit einem anderen Mutationstyp, jedoch stellt sich dieses Vorgehen angesichts der Kriterien und ihrer Relevanz eben auch für die Übertragung von Ergebnissen zwischen Mutationstypen als sinnvoll dar.</p> <p>Somit können die positiven Ergebnisse der Studie VX14-661-106 für homozygote Patienten sinnvollerweise auf die Patientenpopulation der heterozygoten Patienten übertragen werden. Die Studie VX14-661-106 zeigt positive Effekte hinsichtlich des BMI, des FEV1 sowie pulmonaler Exazerbationen ebenso wie hinsichtlich der Lebensqualität (gemessen über den CFQ-R) sowie der Sicherheit und Verträglichkeit. Dies sollte ergänzend zu den dargelegten Studiendaten der Studie VX14-661-108 berücksichtigt werden.</p>	<p>Für die Domäne Gewichtsprobleme als auch für die gastrointestinale Domäne des CFQ-R konnte jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.</p> <p>Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI z-Score wurde im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Morbidität zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied von TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.</p> <p>In den Kategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen für TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA.</p>
<p><u>Patientenrelevanz des Endpunktes FEV1%</u></p> <p>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.</p>	<p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde in den Studien 106, 103 und 104 jeweils als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Im adjustierten indirekten Vergleich wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt.</p>

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Veränderung der Lungenfunktion ist ein zentraler Aspekt für die Einschätzung des klinischen Nutzens von CF-Therapien.</p> <p>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.</p> <p>Deshalb muss FEV1% als verlaufs begleitender Parameter als unmittelbar patientenrelevant anerkannt werden. Nicht vollziehbar ist, dass der G-BA FEV1% als patientenrelevanten Endpunkt nicht anerkennt. Weshalb keine ausreichende Validität vorliegen soll, wird nicht begründet.</p>	<p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV1%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>
<p><u>Patientenzahlen</u></p> <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 6.340</p>	<p><u>Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.</u></p> <p>Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (20. Februar 2020) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p>

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten berichtet, die im Berichtsjahr 2018 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 auftaucht. Die Zahl wird nicht weiter spezifiziert noch wird begründet, wie der e.V. auf diese Zahl kam. Festzuhalten ist, dass diese Angabe zuletzt in den Registerberichten des Mukoviszidose e.V. für das Berichtsjahr 2012 erschien, seither jedoch nicht mehr. Zwischenzeitlich ist beim deutschen Mukoviszidose-Register eine generelle Überarbeitung der Registersoftware und des Datenschutzkonzeptes vorgenommen worden und die Datenbestände wurden überprüft und aktualisiert.</p> <p>Zudem wurden die Zahlen der erfassten Patienten mit Dokumentation über die Jahre 2012 bis 2018 mit einem zu erwartenden leichten Anstieg konsistent berichtet (2012: 5.111; 2013: 5.101; 2014: 5.187; 2015: 5.331; 2016: 5.720; 2017: 6.106 und 2018: 6.340).</p>	<p>Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen¹.</p> <p>Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6340 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 (8042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).</p> <ol style="list-style-type: none">1. Der Anteil an Patienten mit bestätigter homozygoter F508del-Mutation im CFTR-Gen liegt bei 46,4 %² (3712 Patienten).2. Der Anteil der Patienten ab 12 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 73,1 %⁵ (2713 Patienten).3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,86 % ergeben sich 2384 Patienten in der Zielpopulation.

¹ <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

² Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2018. 2019

https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf.

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:	

5.8 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Datum	22.10.2020
Stellungnahme zu	Tezacaftor/Ivacaftor / Symkevi® - Wiedereinreichung nach Überschreitung 50 Mio € Umsatzgrenze Verfahren D-552, D-553
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)</i>

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>
<p><u>Stellenwert von FEV1%</u></p>	<p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)</i></p>

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 hat das IQWiG abweichend von bisherigen Nutzenbewertungen im Bereich der Mukoviszidose FEV1% als nicht patientenrelevant eingestuft. 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 Morbiditätsendpunkt und ein unmittelbar prädiktiver Marker für die Mortalität.</p> <p>Eine Veränderung des FEV1% sollte daher als patientenrelevanter Parameter anerkannt werden.</p>	<p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde in den Studien 106, 103 und 104 jeweils als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Im adjustierten indirekten Vergleich wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt.</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Heranziehen bzw. Analyse von 8-Wochen-Daten</u></p> <p>Bzgl. der Heranziehung der 8-Wochen-Daten erscheint das Vorgehen des IQWiG inkonsequent.</p> <p>Im Anwendungsgebiet B wurde die Studie VX14-661-108 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>Trotz der Kürze der Dauer konnten überzeugende Ergebnisse bezogen auf Wirksamkeit und Sicherheit belegen, dass Tezacaftor/Ivacaftor in der Kombinationstherapie einen deutlichen Mehrwert gegenüber den rein symptomatisch wirkenden Therapieoptionen liefert. Darüber hinaus liegen nun auch die Daten der 96-Wochen Verlängerungsstudie VX14-661-110 vor, welche die Daten der Zulassungsstudie und somit die langfristige Wirksamkeit von Tezacaftor/Ivacaftor in der hier vorliegenden Patientenpopulation bestätigen. Zudem steht für Patienten im Anwendungsgebiet B mit Tezacaftor/Ivacaftor in der Kombinationstherapie nun erstmals eine kausal wirkende Therapieoption zur Verfügung.</p> <p>Auch wenn der G-BA den Präzedenzfall der Anerkennung einer kürzeren Studiendauer zu scheuen scheint, sollte er die in diesem Verfahren</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in Kombination mit Ivacaftor (IVA) aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.“</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vorliegenden überzeugenden und von ihm grundsätzlich gewürdigten Studiendaten auch formal anerkennen.	
<p><u>Besonderheiten der Orphan-Situation angemessen würdigen</u></p> <p>Auch wenn durch das Überschreiten der Umsatzschwelle eine Neubewertung der Zusatznutzens erfolgt, so ändert sich an dem therapeutischen Wert, den der G-BA in den Vorverfahren bereits hat quantifizieren können, nichts. Auch bleibt der Status eines Orphan Drugs für Tezacaftor/Ivacaftor erhalten.</p> <p>Dass der G-BA im Erstbewertungsverfahren, noch unter Berücksichtigung der besonderen Bedingungen für Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Erkrankungen, basierend auf der Evidenz bereits in einem frühen Stadium einen Zusatznutzen nicht nur grundsätzlich feststellen, sondern auch quantifizieren konnte, zeigt, dass die Datenlage als ausreichend angesehen wurde, um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen. Es muss daher verwundern, dass sich dies in den vorliegenden Neubewertungen nun aus der Perspektive des IQWiG weitgehend anders darstellt und ein Zusatznutzen mehrheitlich für nicht belegt gehalten wird.</p> <p>Beide Anwendungsgebiete von Tezacaftor/Ivacaftor, die nun einer Neubewertung zugeführt worden sind, wurden im April/Mai 2019 mit dem G-BA diskutiert. Für das Anwendungsgebiet A (F/F = homozygot) wurden die Vorteile der Kombination Tezacaftor/Ivacaftor und Ivacaftor gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor in der mündlichen Erörterung aufgezeigt. Auch wurde seitens der EMA trotz Vorhandenseins von Lumacaftor/Ivacaftor der neuen Kombination Tezacaftor/Ivacaftor eine Ausweisung als Orphan Drug mit Verweis auf einen „signifikanten klinischen Vorteil“ zugesprochen. Da das IQWiG in seiner aktuellen Bewertung nun keinen Beleg für einen Zusatznutzen erkennt, stellt sich</p>	<p>Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in Kombination mit Ivacaftor (IVA) aufgrund der Überschreitung der 50 Mio. Euro Umsatzgrenze. Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die F508del-Mutation sind.“</p> <p>Tezacaftor/Ivacaftor weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) bestimmt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, wurde ein indirekter Vergleich zwischen TEZ/IVA + IVA und LUM/IVA herangezogen. Dieser basiert auf insgesamt drei RCTs: Studie 106 (TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC), Studie 103 (LUM/IVA + BSC</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Frage, ob dieser therapeutische Vorteil nun plötzlich entfallen kann, weil für die Wirkstoffkombination eine Neubewertung wegen Überschreitung der Umsatzschwelle durchgeführt werden muss.</p>	<p>vs. Placebo + BSC) und Studie 104 (LUM/IVA + BSC vs. Placebo + BSC) mit Placebo als Brückenkomparator. Aus dem indirekten adjustierten Vergleich ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>In den Studien 106, 103 und 104 traten jeweils keine Todesfälle auf.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Morbidität zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied von TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.</p> <p>In den Kategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen für TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA.</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:	

5.9 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.10.2020
Stellungnahme zu	Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband 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. Oktober 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) von Vertex Pharmaceuticals aufgrund der Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze für Orphan Drugs veröffentlicht.</p> <p>Tezacaftor/Ivacaftor ist zugelassen als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine bestimmte Mutation im CFTR-Gen aufweisen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA sowohl für die homozygoten wie auch für die heterozygoten Patienten Lumacaftor/Ivacaftor fest.</p> <p>In der Erstbewertung stufte der G-BA den Zusatznutzen von Tezacaftor/Ivacaftor bei den homozygoten Patienten als beträchtlichen und für die heterozygoten Patienten als gering ein.</p> <p>In der nun vorliegenden Nutzenbewertung für die Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation sind, sieht das IQWiG anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. Die Bewertung ergibt sich aus der Gesamtabwägung eines positiven Effekts bei einer Nebenwirkung (Ausschlag) und eines negativen Effekts beim Endpunkt "Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen".</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Fehlende Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p>	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, z. B.</p> <ul style="list-style-type: none">• zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie,• zu Fragestellungen und Einschlusskriterien,• zur Informationsbeschaffung,• zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise,• zu den Ergebnissen der Studien (aus direkten, nicht direkten und sonstigen Studien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel<ul style="list-style-type: none">➤ hier insb. zur Methodik der Informationssynthese und -analyse,➤ zu berücksichtigten Endpunkten sowie➤ zu Subgruppenmerkmalen und andere Effektmodifikatoren,• zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte. <p>Das IQWiG begründet sein Vorgehen mit „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“ sowie der Folge, dass Bewertungen „ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU“ erfolgen. Die in den Nutzenbewertungen verwendete Begründung des IQWiG steht jedoch im Widerspruch zu den Aussagen der IQWiG-Vertretung, die darauf hindeuten, dass das IQWiG Einsicht in Modul 5 der Dossiers hat (siehe Stenografisches Wortprotokoll zum Wirkstoff Darolutamid (D-543) vom am 8. September 2020). Insgesamt bleibt somit</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>intransparent, ob das IQWiG keinen Zugriff auf die Daten in Modul 5 der eingereichten Dossiers hat.</p> <p>Der vfa erkennt an, dass die Corona-Situation eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Dennoch ist ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, nicht vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung sicherstellen. Auch sind diese Kommentare eine notwendige Voraussetzung für die Sicherstellung eines fairen Stellungnahmeverfahrens für pharmazeutische Unternehmen, denn nur nachvollziehbare Angaben können auch entsprechend adressiert werden.</p> <p>Mit dem Wegfall des Abschnittes fällt im vorliegenden Verfahren auch ein wesentlicher Teil dieser Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weg und gefährdet damit die Transparenz und Fairness des Verfahrens.</p> <p>So wurden im vorliegenden Verfahren der Ausschluss von End-punkten nicht näher begründet, wobei insb. die große Anzahl von UE-Endpunkten heraussticht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der Lungenfunktion • Veränderung des BMI • umfangreiche UE-Auswertung zu unerwünschten Ereignissen auf MedDRA SOC- und PT-Ebene sowie zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse. <p>Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung somit in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch</p>	<p><i>Forciertes Einsekundenvolumen (FEV₁ %)</i></p> <p>Das forcierte Einsekundenvolumen (FEV₁), das als Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent als FEV₁ % dargestellt wird, wurde in den Studien 106, 103 und 104 jeweils als absolute Veränderung über 24 Wochen Behandlung gemessen. Im</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>transparent. Der pharmazeutische Unternehmer wird zu-dem im Ergebnis der Möglichkeit einer Stellungnahme und wohlmöglich eines besseren Bewertungsergebnisses beraubt, da nicht nachvollzogen werden kann aus welchen Gründen vorgelegte Daten nicht eingeschlossen wurden. Ein solches Ergebnis ist auch in der besonderen Corona-Situation nicht annehmbar.</p> <p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und schnellstmöglich zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.</p> <p>Dies ist insb. vor dem Hintergrund der neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen bedeutsam, die insb. im Be-reich der Endpunkte (unerwünschte Ereignisse der SOC/PT-Ebene) bzw. auch Subgruppen massiv ausgeweitet wurden und nun eine Vielzahl zusätzlicher Auswertungen vorsehen. Die Vorlage dieser zusätzlichen Auswertungen sind auf Seiten der pharmazeutischen Unternehmen mit einem hohen Aufwand verbunden. Dadurch besteht auch ein entsprechend höheres Begründungserfordernis auf Seiten der Bewertungsinstitutionen. Aus Sicht des vfa müssen alle vorgelegten Daten nachvollziehbar gewürdigt werden. Anderenfalls wären die neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen in Ihrer Notwendigkeit für die Nutzenbewertung und ihre Verhältnismäßigkeit zu hinterfragen. Auch vor diesem Hintergrund ist aus Sicht des vfa das IQWiG-Vorgehen nicht vertretbar. In keinem Fall darf sich die Schere zwischen Dossier-Anforderungen und begründenden Kommentaren zur Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weiter öffnen.</p>	<p>adjustierten indirekten Vergleich wurde ein statistisch signifikanter Unterschied für den FEV₁% zugunsten von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt.</p> <p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Body Mass Index (BMI) und BMI z-Score</i></p> <p>Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Das Körpergewicht beziehungsweise der BMI ist in der vorliegenden Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.</p> <p>Der Endpunkt absolute Veränderung im BMI z-score wurde in den Studien 106, 103 und 104 für Patienten unter 20 Jahre erhoben. Für den Endpunkt absolute Veränderung im BMI z-Score wurde im adjustierten indirekten Vergleich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA gezeigt, dessen Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Für den Endpunkt SUEs wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Auswertungen abzüglich des der Grunderkrankung zystische Fibrose</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zuzuordnenden Preferred Term (PT) infektiöse pulmonale Exazerbationen vorgelegt. Durch die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu den SUEs geht ein Großteil der Ereignisse, die der Grunderkrankung zugeordnet werden können nicht in die Auswertungen ein.</p> <p>Die Effektschätzung für den indirekten Vergleich für die Endpunkte SUEs und Therapieabbrüche aufgrund UEs ist nicht ausreichend ergebnissicher. Ein höherer oder geringerer Schaden von TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA ist damit jeweils nicht belegt.</p> <p>Bei den spezifischen UEs wurde für den Endpunkt Ausschlag (PT) im adjustierten indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von TEZ/IVA + IVA gegenüber LUM/IVA festgestellt.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen TEZ/IVA + IVA im Vergleich zu LUM/IVA.</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:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Tezacaftor/Ivacaftor (D-552 + D-553)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. November 2020
von 10:02 Uhr bis 10:47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Schmeding
Herr Dr. Bönisch
Herr Petry
Frau Böhm

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

Herr Kahnert
Frau Dr. Tyler-Weishaupt

Angemeldeter Teilnehmer der **Universitätsmedizin Essen:**

Herr Dr. Sutharsan

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

Herr Dr. Schwarz

Angemeldeter Teilnehmer des **Mukoviszidose-Zentrums München-West:**

Herr Prof. Fischer

Angemeldete Teilnehmerin der **Universitätsmedizin Mainz:**

Frau Dr. Poplawska

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

Frau Dr. Hammermann

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

Herr Kopp
Herr Anton

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:02 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben heute wieder den Tag der mündlichen Anhörungen. Wir beginnen mit der mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren zur Neubewertung von Tezacaftor-Ivacaftor nach Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Grenze, Anwendungsgebiet zystische Fibrose, hier zwei Dossiers, zum einen die Dossier-Nummer D-552 für die homozygot F508del Mutation und zum anderen D-553 für die heterozygot F508del Mutation geeigneten Patienten, die eine weitere Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Beide Dossiers sind vom IQWiG mit Datum vom 29. September 2020 bewertet worden. Diese Bewertung ist Ihnen bekannt, und zu diesen Bewertungen haben Stellung genommen zum einen Vertex als pharmazeutischer Unternehmer, als Kliniker Herr Dr. Sutharsan von der Universitätsmedizin in Essen, Herr Professor Fischer vom Mukoviszidose-Zentrum München-West, von den Fachgesellschaften Herr Dr. Schwarz für die DGP und Frau Dr. Hammermann für die GPP, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, BIO Deutschland e. V. und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst den Formalien Genüge tun, weil wir heute wieder ein Wortprotokoll führen und diese Anhörung aufgezeichnet wird. Ich muss die Anwesenheit feststellen. Für die Firma Vertex als pharmazeutischer Unternehmer müssten anwesend sein: Frau Schmeding, Herr Dr. Bönisch, Herr Petry und Frau Böhm, von den Klinikern Herr Dr. Sutharsan aus Essen, Herr Schwarz für die Arbeitsgemeinschaft der Ärzte und Ärztinnen im Mukoviszidose e. V. – Herr Schwarz fehlt noch –, dann Herr Professor Fischer vom Mukoviszidose-Zentrum München – er hat abgesagt –, Frau Dr. Hammermann, Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Herr Kahnert und Frau Dr. Tyler-Weishaupt für BIO Deutschland, Herr Kopp und Herr Anton für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und Herr Dr. Werner und Herr Dr. Rasch für den vfa. – Ist sonst noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einführend aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zu den Dossierbewertungen des IQWiG auszuführen, und dann werden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer möchte das für den pharmazeutischen Unternehmer tun? – Herr Petry, bitte schön.

Herr Petry (Vertex): Vielen Dank, Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Mein Name ist Dennis Petry, ich bin bei Vertex im Market Access tätig und verantwortlich für die Dossiererstellung. Wir freuen uns, heute gemeinsam mit Ihnen erneut über Tezacaftor-Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor sprechen zu dürfen. Tezacaftor-Ivacaftor wurde vom G-BA in der Vergangenheit bereits positiv beschieden und wird nun, wie bereits erwähnt, nach Überschreiten der Umsatzgrenze für Arzneimittel für seltene Erkrankungen erneut bewertet.

Ich möchte Ihnen kurz die Kollegen an meiner Seite vorstellen bzw. dem derzeitigen Format geschuldet diese gerne selbst vorstellen lassen. – Frau Schmeding.

Frau Schmeding (Vertex): Annette Schmeding ist mein Name, und ich leite bei Vertex die Abteilung Market Access und übergebe das Wort an Herrn Dr. Bönisch.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Clemens Bönisch, leitender Direktor der Medizin in Deutschland und zuständig unter anderem für Tezacaftor-Ivacaftor. – Frau Böhm.

Frau Böhm (Vertex): Ich heiße Doris Böhm; ich habe das Vertex-Team bei der Erstellung der Module IV der Dossiers unterstützt und bin heute für Fragen der Methodik und Statistik hier und würde den Ball gern an Dennis Petry zurückspielen.

Herr Petry (Vertex): Vielen Dank. – Der Schwerpunkt von Vertex ist, wie Sie wissen, die zystische Fibrose, von uns intern häufig mit CF häufig abgekürzt, in Deutschland vor allem als Mukoviszidose bekannt. Hier forschen wir schon seit über 20 Jahren mit dem Ziel, allen betroffenen Menschen eine kausale Therapie, das heißt, eine Therapie, die an der Ursache der Erkrankung ansetzt, zu ermöglichen – und das unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation und dem Alter. Die zystische Fibrose ist eine angeborene, seltene und lebensverkürzende Multiorganerkrankung, sehr schleimfällig dabei die Lunge, aber auch andere Organe wie die Bauchspeicheldrüse, der Magen-Darm-Trakt, die Leber- und Gallenwege, die Fortpflanzungsorgane und Nebenhöhlen. Das mittlere Sterbealter liegt in Deutschland bei derzeit lediglich circa 33 Jahren. Eine durch den Schleim eingeschränkte Lungenfunktion können Sie sich insbesondere so vorstellen, wie wenn Sie durch einen Strohhalm atmen, der über die Zeit, also den Krankheitsverlauf, immer dünner wird.

Die Ursache der Mukoviszidose ist ein Fehler im Erbgut, im sogenannten CFTR-Gen. Die Strategie von Vertex ist es nun, präzise, hochinnovative Arzneimittel zu entwickeln, die die zugrundeliegende Krankheitsursache adressieren und spezifisch diesen Fehler im CFTR-Protein korrigieren. Wir nennen das CFTR-Modulation. Die CFTR-Modulation sorgt dafür, dass das CFTR-Protein wieder funktioniert und somit die Krankheitsprogression gebremst werden kann. Tezacaftor-Ivacaftor ist der dritte von Vertex entwickelte CFTR-Modulator. Er ist seit November 2018 für Patienten ab zwölf Jahre in Deutschland verfügbar und wurde bereits im Mai 2019 vom G-BA erstmalig bewertet, damals noch unter den besonderen Bedingungen für Arzneimittel für seltene Leiden. Auf dieser Basis hat der G-BA zum damaligen Zeitpunkt bereits einen Zusatznutzen attestiert und auch quantifiziert, und zwar einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten im Anwendungsgebiet A, also die Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation sind, sowie einen geringen Zusatznutzen für die Patienten im Anwendungsgebiet B, also Patienten, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel noch eine Restfunktionsmutation aufweisen.

Heute besprechen wir mit Ihnen die Wiedereinreichung nach Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Umsatzgrenze für Arzneimittel für seltene Leiden. Den Großteil der vorgelegten Evidenz kennen Sie schon. Bei den homozygoten Patienten handelt es sich um einen indirekten Vergleich gegen die zVT, einen anderen CFTR-Modulator, auf der Basis einer 24-wöchigen Studie. Bei den Patienten mit Restfunktionsmutation handelt es sich um die achtwöchige Zulassungsstudie. Für beiden Patientengruppen haben wir darüber hinaus Langzeitsicherheitsdaten über 96 Wochen vorgelegt. Für die Patienten mit Restfunktionsmutation hat das IQWiG schon in der Vergangenheit die kurze Studiendauer der Zulassungsstudie von acht Wochen angemerkt. Daher haben wir nun weitere ergänzende Analysen durchgeführt, die die positiven Ergebnisse der homozygoten Patienten auf die Patienten mit Restfunktionsmutation übertragen und somit den positiven Effekt auch in dieser

Patientengruppe bestärken; denn, so unsere Überzeugung: Mukoviszidose ist Mukoviszidose, und somit sind die Ergebnisse für beide Patientengruppen relevant und auch aussagekräftig.

Zu den weiteren Details zu den einzelnen Anwendungsgebieten übergebe ich, wenn Sie gestatten, Herr Professor Hecken, gern an meinen Kollegen, Herrn Dr. Bönisch, der Ihnen diese im Detail erläutern wird.

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

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Mukoviszidose ist eine angeborene schwere, lebensverkürzende Stoffwechselerkrankung. Sie betrifft verschiedene Organe, aber die Haupttodesursache ist die Lungenbeteiligung. Acht von zehn der Betroffenen sterben daran. Die Ursache der Mukoviszidose sind Mutationen im CFTR-Gen. Das CFTR-Gen kodiert für einen Chloridkanal und ist essenziell für eine flüssige mobile Schleimschicht, beispielsweise in der Lunge. Diese Schleimschicht in der Lunge ist wiederum notwendig, um die Keimlast, also die Menge pathogener Krankheitserreger in der Lunge, zu reduzieren und somit Infekte zu vermeiden. Mutationen führen dazu, dass weniger oder kein CFTR-Protein gemacht wird bzw. dass es in der Funktion eingeschränkt ist – bis hin zum kompletten Defekt.

Wie wirkt Tezacaftor-Ivacaftor? Wie verbessert es die CFTR-Funktion? Beide Komponenten binden direkt an das CFTR-Protein, setzen also kausal an der Krankheitsursache an. Zunächst bindet Tezacaftor und erhöht die Menge an CFTR an der Zelloberfläche am Bestimmungsort und danach bindet Ivacaftor und verbessert zudem die Funktion. Wie wir bereits gehört haben, haben wir heute zwei Anwendungsgebiete, und im ersten Anwendungsgebiet bei den homozygoten Patienten haben wir eine neue, mit Vorteilen versehene kausale Therapieoption. Im indirekten Vergleich mit der zVT, einem anderen CFTR-Modulator, Lumacaftor-Ivacaftor, sehen wir insgesamt eine sehr ähnliche Wirksamkeit. Wir sehen Vorteile bei Tezacaftor-Ivacaftor bei der Lungenfunktion und Lebensqualität und Vorteile bei der zVT bei den Hospitalisierungen.

Was sind die wirklich wesentlichen, für die Patienten relevanten Vorteile von Tezacaftor-Ivacaftor? Erstens. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil ist verbessert. Bei der zVT kam es bei manchen Patienten zu respiratorischen Nebenwirkungen und in Folge zur Unverträglichkeit. Das ist bei Tezacaftor-Ivacaftor nicht der Fall. Wir haben also ein verbessertes Sicherheitsprofil, weniger Nebenwirkungen und somit eine bessere Therapietreue. Zweitens. Wir haben weniger Arzneimittelwechselwirkungen, und das ist enorm wichtig für die Mukoviszidose-Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankungen und der Komorbiditäten eine Vielzahl von Medikamenten einnehmen müssen. Betroffen sind unter anderem Medikamente zur Behandlung von Infektionen mit Mykobakterien oder Pilzen, antientzündliche Therapien, aber auch Antidepressiva. Was für die Frauen im gebärfähigen Alter ganz wichtig ist: Mit Tezacaftor-Ivacaftor ist der Einsatz hormoneller Kontrazeptiva uneingeschränkt möglich und wirksam; und das ist ein Stück Normalität.

Im zweiten Anwendungsgebiet: Bei den heterozygoten Patienten mit den seltenen Restfunktionsmutationen haben wir die erste kausale Therapie überhaupt. Diese Patienten profitieren ganz besonders von der Therapie. Wir sehen das in der Lungenfunktion, wir sehen das in der Lebensqualität. Wie Herr Petry schon angeführt hat, haben wir jetzt zum ersten Mal

zusätzlich zu den Daten über acht Wochen die Daten über 24 Wochen bei den homozygoten Patienten berücksichtigt. Das ist in drei Dingen begründet: einem gleichen Wirkmechanismus, gleichen Komparatoren in den Studien und gleicher Krankheitsmanifestation zu Studienbeginn. Wenn man die Effekte über acht Wochen bei den Patienten mit Restfunktionsmutation und die Effekte über 24 Wochen bei den homozygoten Patienten gegenüberstellt, sieht man zwei Dinge. Erstens. Die Effekte sind gleichgerichtet. Zweitens. Die Patienten mit den Restfunktionsmutationen profitieren mindestens so stark wie die homozygoten Patienten. Was ganz wichtig ist: In Anbetracht der Kürze von acht Wochen Studiendauer – Die Langzeitdaten haben wir bereits erwähnt. Wir sehen bei den Restfunktionsmutationspatienten, dass die Lungenfunktion und die Lebensqualität über 96 Wochen in der Langzeitstudie komplett stabil sind. Sie sind nicht nur stabil, sie nehmen sogar noch leicht weiter zu. Es scheint also so, dass bei diesen Patienten die Progression der Lungenerkrankung, der Haupttodesursache bei Mukoviszidose, gestoppt scheint. Das ist das, was wir auch von den Behandlern zurückgespielt bekommen. Viele Patienten, die vorher aufgrund ihrer Mukoviszidose sehr stark eingeschränkt waren, nicht mehr voll arbeiten konnten, können wieder uneingeschränkt ihrem Beruf nachgehen. Das ist letztlich das, worauf es ankommt: Was bedeutet die Therapie für den Alltag, für das Leben der Patienten?

Ich fasse zusammen: Mit Tezacaftor-Ivacaftor haben wir in beiden Anwendungsgebieten für die Patienten direkt erfahrbare, relevante Vorteile. Bei den homozygoten Patienten haben wir eine ähnliche Wirksamkeit wie bei der zVT, aber wir haben weniger Nebenwirkungen und weniger Arzneimittelinteraktionen. Bei den heterozygoten Patienten mit Restfunktionsmutation haben wir die erste kausale Therapieoption überhaupt. Wir sehen, dass diese Patienten ganz besonders gut von der Therapie profitieren. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Petry, Herr Bönisch. Ist damit der Vortrag beendet, oder haben Sie noch Ergänzungen, Herr Petry?

Herr Petry (Vertex): Keine Ergänzungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann kann ich zunächst feststellen, dass Herr Dr. Schwarz um 10:07 Uhr zu uns gestoßen ist, er ist jetzt Teilnehmer an dieser Anhörung. Seien Sie auch herzlich begrüßt, Herr Dr. Schwarz.

Meine erste Frage geht, bevor ich die Fragemöglichkeiten für die Bänke eröffne, an die Kliniker und an die Fachgesellschaften. Es geht zum einen um die Homozygoten und hier die Frage: Stimmen die im indirekten Vergleich der Studien 106, 103 und 104 festgestellten Unterschiede von Tezacaftor-Ivacaftor gegenüber der bereits bekannten und hier vor kurzer Zeit bewerteten Kombination Lumacaftor/Ivacaftor für den Endpunkt Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbation mit den Beobachtungen aus dem klinischen Alltag überein, oder gibt es da Diskrepanzen?

Die zweite Frage, die man vielleicht sofort mitbeantworten könnte, bezieht sich auf die Heterozygoten: Inwiefern unterscheiden sich die Krankheitsbilder und -verläufe von Patienten mit homozygoter F508del-Mutation von denen mit heterozygoter Mutation und einer weiteren Mutation im CFTR-Gen? Wie kann man sich das im klassischen Klinikalltag von den Krankheitsbildern und auch von den Behandlungsoptionen her vorstellen? Wer möchte dazu von den Klinikern? – Bitte im Chat ein X schicken oder die Hand heben und winken; wir sehen das dann. – Herr Dr. Schwarz, bitte.

Herr Dr. Schwarz (AGAM und DGP): Zu der ersten Frage, inwieweit die klinischen Erfahrungen kongruent mit denen sind, die aus den Studien publiziert wurden: Das kann man erst einmal grob eins zu eins übersetzen, dass sie identisch sind. Natürlich sind es immer andere Patientengruppen, die man im wahren Leben sieht, als in einer Studie; das muss man dabei immer berücksichtigen. Von daher gibt es Patienten, die aus unserer Sicht sehr gut angesprochen haben, auch bei den Homozygoten sehr gut angesprochen haben, aber insgesamt gibt es jetzt keine neuen Aspekte, die negativer sind als die Ergebnisse. Sehr häufig sehen wir sogar Verbesserungen, weil wir einen längeren Zeitraum haben, in dem wir schauen und uns die Patienten aussuchen können, mit denen wir die Therapie beginnen; natürlich immer im Indikationsspektrum.

Zur zweiten Frage vielleicht gleich noch, wenn ich etwas sagen darf: Den klinischen Unterschied im Ansprechen zwischen den Homozygoten und den Heterozygoten sieht man, wenn man die ganzen Patientenkollektive als Vergleich sieht, ein deutlich besseres Ansprechen bei den Heterozygoten von der Lungenfunktion, aber auch von der Reduktion der Exazerbationsrate und letztendlich von der Lebensqualität, also das, was die Patienten an Symptomen beschreiben, die Verringerung der Krankheitslast. Aber man muss auch sagen: Selbst bei den Homozygoten gibt es Patienten, die extrem gut ansprechen. Da gibt es eine große Bandbreite, das darf man nicht vergessen. Aber insgesamt sieht man ein deutlicheres Ansprechen bei den heterozygoten Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Schwarz. – Ergänzungen dazu? – Ich sehe niemanden. – Dann Frau Bickel, KBV, bitte.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Entspricht die Datenlage, die Sie für die Homozygoten eingereicht haben, derselben Datenlage wie damals, als wir den Beschluss vom 20. Februar 2020 gefasst haben? Bei den Heterozygoten, so habe ich Sie gerade verstanden, haben Sie weitere Daten eingereicht, die noch über das hinausgehen, was wir damals bewertet haben. Wenn das so ist, wäre es toll, wenn Sie das noch mal bestätigen könnten. Und: Was haben sie genau gemacht, als Sie versucht haben, die Daten der Homozygoten auf die Heterozygoten zu übertragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wer möchte für den pU? – Frau Böhm, bitte.

Frau Böhm (Vertex): Vielleicht fange ich an, und ich nehme an, dass das Vertex-Team mich gleich noch ergänzt. – Zu Ihrer Frage, Frau Bickel: Der Inhalt des Dossiers widerspiegelt im Großteil den Inhalt der bisher eingereichten Dossiers. Im Verlauf der Zeit gab es Änderungen an der Formatvorlage, und dementsprechend sind die Darstellungen zu unerwünschten Ereignissen sicherlich umfangreicher geworden. Was jetzt in den Dossiers ist, sind die Ergebnisse und die finalen Ergebnisse der Follow-up-Studie, also der Roll-over-Studie, die den Langzeitverlauf der Patienten aus den beiden eingereichten Studien widerspiegeln, und dementsprechend ist das Dossier in dieser Hinsicht umfassender.

Zu Ihrem zweiten Punkt, Frau Bickel: Wie Herr Bönisch schon im Eingangsstatement gesagt hat, haben wir eine Übertragung der Ergebnisse für Homozygote auf die Population der Patienten mit Restfunktionsmutation vorgenommen und im Dossier dargelegt, warum wir

denken, dass dies zulässig ist. Wir haben uns an den Kriterien, die Herr Bönisch beschrieben hat, orientiert, die abgearbeitet und gezeigt, dass diese Kriterien alle erfüllt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Böhm. – Jetzt ergänzend Herr Dr. Bönisch.

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Zunächst kurz ergänzend zu dem von Frau Böhm Gesagten: Bei dem Anwendungsgebiet A haben wir keine großen Veränderungen. Wir haben weitere Unterschiede bei den unerwünschten Ereignissen gesehen, die alle für einen Vorteil von Tezacaftor-Ivacaftor sprechen. Was wir schon in der Vergangenheit gesagt haben, ist im indirekten Vergleich dargelegt, dass es eine Anzahl von PTs gibt, in denen wir einen Vorteil von Tezacaftor-Ivacaftor, verglichen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, gefunden haben. Also, wie besprochen: Das verbesserte Sicherheitsprofil ist damit noch weiter substantiiert.

Für das Anwendungsgebiet B haben wir aufgrund der Tatsache, dass die Patienten im Großen und Ganzen vergleichbar sind, den Vergleich zwischen den homozygoten und den heterozygoten Patienten analog eines Evidenztransfers von erwachsenen auf pädiatrische Patienten geführt. Alle Patienten haben die klinische Diagnose Mukoviszidose. Wie ich schon gesagt habe: Wir haben einen gleichen Wirkmechanismus. Tezacaftor erhöht die Menge an CFTR-Protein. Das stimmt für CFTR mit der F508del-Mutation. Es stimmt aber auch für die Restfunktionsmutation. Ivacaftor verbessert die Funktionsfähigkeit des CFTR-Proteins, das ist bei F508del-CFTR der Fall, aber auch bei den Restfunktionsmutationen. Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden. Hier sind die Studienpopulationen sehr gut vergleichbar, insbesondere bei den patientenrelevanten Endpunkten Lungenfunktion und Lebensqualität zu Studienbeginn. Wir haben bei beiden Patientenpopulationen zu Studienbeginn eine eingeschränkte Lungenfunktion in der Größenordnung von 60 Prozent des Solls. Wir haben bei beiden Patientenpopulationen zu Studienbeginn eine eingeschränkte Lebensqualität, der CFQ-R, die Domäne „Atmungssystem“ ist jeweils bei 70 Punkten zu Studienbeginn. Es ist richtig, dass es Unterschiede bezüglich Pankreassuffizienz und BMI zwischen den Patientengruppen gibt, auch bezüglich des Alters. Aber gerade diese Unterschiede bezüglich Pankreassuffizienz und BMI waren nicht relevant für den Zusatznutzen bei den F508del homozygoten Patienten. Somit sind wir der Meinung, dass diese dem Evidenztransfer, wenn man so möchte, von den homozygoten auf die heterozygoten Patienten nicht im Wege stehen sollten.

Der dritte Aspekt, dass Sicherheit und Wirksamkeit übertragbar sein müssen, ist, wie gesagt: Die Effekte sind gleichgerichtet. Wir sehen auch größere Effekte bei den Patienten mit Restfunktionsmutation, wir haben in der Lungenfunktion bei den homozygoten Patienten nach 24 Wochen ein Ansprechen von vier Prozentpunkten, bei den Patienten mit Restfunktionsmutation fast 7 Prozentpunkte, und das wird eben noch leicht bessernd in der Verlängerungsstudie. Da sind es dann 7,5 Prozentpunkte bei der Lebensqualität und 5 Punkte bei den homozygoten Patienten und mehr als 10 Punkte bei den heterozygoten Patienten, am Ende der Verlängerungsstudie fast 14 Punkte bei den heterozygoten Patienten. Wir sehen hier also: Die Effekte sind gleichgerichtet und noch stärker bei den Patienten mit Restfunktionsmutation. Gleiches gilt bei der Reduktion pulmonaler Exazerbation. Wir haben 35 Prozent Reduktion bei den homozygoten Patienten und nicht statistisch signifikant aufgrund der Studiendauer und der Patientenzahl, aber eine numerische Reduktion bei den Patienten

mit Restfunktion von über 40 Prozent. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil sind ebenso vergleichbar: Wir haben keine Safety-Signale, weder bei den homozygoten noch bei den heterozygoten Patienten, sodass wir der Überzeugung sind, dass wir bei der Evidenz von den Homozygoten eine Relevanz haben für die Patienten mit Restfunktionsmutationen. Wie es Herr Dr. Schwarz gerade angesprochen hat, entspricht das dem, was wir von den Klinikern zurückgespielt bekommen, also auch der Erfahrung im klinischen Alltag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Bönisch. – Noch eine Nachfrage von Frau Bickel, dann Frau Biester. – Zunächst Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel: Noch eine Frage an die Kliniker: Halten Sie es aus Ihrer Sicht für tragbar, einen solchen Evidenztransfer – das wäre dann von homozygot auf heterozygot – zu machen? Ich meine, man könnte überlegen, ob man nicht vielleicht auch auf andere Gating-Mutationen überträgt. Ich weiß nicht, ob man das wirklich so sagen kann, dass man die Ergebnisse der Homozygoten auf die der Heterozygoten mit einer F508del-Mutation überträgt. – Das ist die eine Frage, die ich an die Kliniker habe.

Die Frage, die ich dann noch an den pharmazeutischen Unternehmer habe: Das sind aber keine neuen Daten. Die hätten Sie auch am 20. Februar einreichen können. Oder sind das jetzt weitere Daten des Versuchs des Evidenztransfers?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Erster Teil der Frage: Wer möchte von den Klinikern? – Bitte kein so großes Gedränge. – Frau Hammermann, Sie haben sich bewegt. Wer sich bewegt, der muss.

Frau Dr. Hammermann (GPP): In diesem Fall und was diese Mutation angeht, ist es von klinischer Seite so, dass man die Daten übertragen kann, weil der Krankheitsverlauf ähnlich verläuft, wobei wir sagen müssen, dass wir auch bei derselben Mutationen sehr unterschiedliche klinische Verläufe haben. Aber die Verläufe der Homozygoten und der Compound-heterozygoten mit diesen Mutationen ist doch grundsätzlich sehr ähnlich, sodass eine Übertragung von unserer Seite aus durchaus möglich ist.

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

Herr Dr. Schwarz (AGAM und DGP): Ich denke, gerade wenn man den Transfer von den Homozygoten zu den Heterozygoten macht, ist es inhaltlich mit Sicherheit erlaubt und auch möglich. Wenn man es in die andere Richtung machen würde; könnte man vielleicht ein wenig diskutieren. Aber so finde ich das völlig adäquat und auch nachvollziehbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwarz. – Sonst sehe ich niemanden. – Wir haben noch die zweite Frage von Frau Bickel an den pharmazeutischen Unternehmer. Sind die Daten so, dass Sie sie schon zum letzten Stichtag hätten vorlegen können, also nichts dramatisch Neues dabei? – Dazu Herr Petry.

Herr Petry (Vertex): Ich gehe davon aus, zum letzten Stichtag, am 20. Februar, da beziehen Sie sich auf die Spiegeldossierbewertung von Ivacaftor mit Tezacaftor-Ivacaftor. Die Daten sind grundsätzlich nicht neu. Es sind keine neuen Daten erhoben worden. Diese Übertragung von Evidenz haben wir jetzt explizit für die Neubewertung – nach Überschreiten der 50-

Millionen-Euro-Grenze von Tezacaftor-Ivacaftor – gemacht, um ergänzende Evidenz zu der Zulassungsstudie von acht Wochen einzureichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Biester, IQWiG.

Frau Biester: Ich habe zu dem Themenkomplex, der gerade angesprochen wurde, Rückfragen, und zwar maßgeblich an die Kliniker. Ich erinnere mich an eine der letzten Anhörungen, dass da klar gesagt wurde, dass die Krankheitsmanifestation, der Krankheitsverlauf bei den Homozygoten und Heterozygoten unterschiedlich ist, was wir jetzt in den vom pU vorgelegten Daten sehen. In der Studie 106 sehen wir, dass die Patienten tatsächlich schon eine fortgeschrittenere Krankheitsmanifestation hatten, was man an der Vorbehandlung mit Antibiotika sieht oder auch der Kolonisation mit dem *Pseudomonas aeruginosa*. Da wollte ich fragen, was das aus Sicht der Kliniker für einen Stellenwert hat. Frau Hammermann, wenn ich Ihre Stellungnahme richtig verstanden habe – das könnten Sie vielleicht noch einmal ausführen –, sagen Sie, in der Klinik kann man das wohl übertragen, aber die Übertragung der Ergebnisse aus der Studie 106 würden Sie anzweifeln. So hatte ich Ihre Stellungnahme verstanden. Ich würde Sie bitten, noch etwas zu sagen.

Ein Kommentar noch zum Vorgehen des Herstellers: Letztendlich haben Sie nicht übertragen. Was Sie gemacht haben, ist, dass Sie die Ergebnisse der Studie 106 zeigen, aber für die Ableitung des Zusatznutzens und für die Quantifizierung und alles nehmen Sie dann wieder die Daten von den acht Wochen; also, Sie übertragen nicht. Sie zeigen aber, das wird schon passen, aber sie übertragen nicht. Das finde ich einen ganz wichtigen Umstand. Sie machen das selbst nicht. Aber vielleicht klärt sich das mit den Fragen an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit Frau Hammermann an, bitte schön, Frau Dr. Hammermann.

Frau Dr. Hammermann (GPP): Erst einmal zu der Stellungnahme: Ich sehe das genauso wie Herr Schwarz von den Homozygoten auf die Heterozygoten. Was ich versuche, zu sagen, ist, dass in der Klinik anhand der Mutation im Einzelfall nicht so eine scharfe Grenze gezogen werden kann, dass man wirklich sagen kann: In dem einen Fall ist die Manifestation früher und schwerer als im anderen Fall, sondern dass das individuell sehr unterschiedlich sein kann, dass wir aber in der Anwendung in der Klinik auf jeden Fall diese beschriebenen Effekte sehen und dementsprechend sagen: Da ist auf jeden Fall in der kurzen Studie der Effekt da und wir können das bei den Heterozygoten so bestätigen und können – so wollte ich es eigentlich schreiben – in der Stellungnahme die Daten der Homozygoten hierfür zurate ziehen, um zu sagen, das könnte man auch auf die Heterozygoten übertragen.

Was die Homozygoten angeht, ist für mich ein wichtiger Punkt, den ich hervorheben wollte, was zu Beginn gesagt worden ist, dass wir durchaus Patienten haben, die unter der anderen zugelassenen Therapie vermehrt Nebenwirkungen und auch deutlich schwere Nebenwirkungen haben, die wir unter der Therapie mit Symkevi nicht sehen, wo die Wirkung vielleicht nicht unbedingt besser ist, aber die geringeren Nebenwirkungen der Therapie es überhaupt erst möglich machen und davon abgesehen auch individuell deutliche Unterschiede in der Wirksamkeit im einen Fall des einen Präparates gegen das andere Präparat im anderen Fall. Ich weiß nicht, ob das so klar rüberkommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Hammermann. – Ergänzend Herr Dr. Schwarz und dann noch der zweite Teil der Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Ist das ein echter Evidenztransfer oder was ist das, was Sie gemacht haben? – Herr Schwarz, bitte.

Herr Dr. Schwarz (AGAM und DGP): Ich denke, eine Sache steht außer Frage, und da haben wir jetzt längere Erfahrung, der Vergleich von Lumacaftor-Ivacaftor zu Tezacaftor. Ivacaftor, die Verträglichkeit – das kann ich kurz bestätigen – ist wirklich deutlich besser mit Tezacaftor-Ivacaftor, und vor allem auch die Interaktion, ob das die Kontrazeption ist oder auch die Azol-Therapie, was bei CF-Patienten häufig eingesetzt werden muss, oder eine Therapie gegen nichttuberkulöse Mykobakterien. Davon sind wir alle sehr stark überzeugt, und da gibt es eigentlich keinen Zweifel.

Das andere, was ich zur Mukoviszidose noch einmal betonen möchte: Letztendlich haben wir unterschiedliche Mutationsklassen. Das heißt, wir haben einerseits eine genetische Veränderung, die zu unterschiedlichen Mutationsklassen führt, und der Genotyp entspricht nicht immer dem Phänotyp. Das heißt, wir können auf dem Papier genau identische Patienten haben, aber wenn Sie sich die in der Klinik anschauen, ist der eine schon lungentransplantiert, und der andere hat 100 Prozent Lungenfunktion. Ich glaube, das macht es auch so speziell und zum Teil so schwierig, Patientengruppen, Patientenklassen und Therapien zu vergleichen. Das darf man in der ganzen Diskussion nicht vergessen, und das ist das, was wir jedes Mal in der Klinik sehen. Wir schauen uns den klinischen Verlauf an, und sekundär spielt für uns für die Indikation auch die Therapie eine Rolle. Da sieht man zum einen, dass die Erkrankung unterschiedlich ausgeprägt, aber auch das Ansprechen ganz unterschiedlich ist. Was wir uns wünschen würden, wäre einerseits, einen Prädiktor zu haben: Welche Patienten laufen aufgrund der Mutationsklasse schlecht? Und das andere: Welche Patienten sprechen gut an? Beides gibt es nicht, das muss man ganz klar sagen. Von daher sind wir immer froh, wenn es mehrere Medikamente gibt, die wir bei den Patienten ansetzen können. Aber eine Selektion und ein Vergleich sind auf der Basis der beiden Dinge, die ich gerade genannt habe, schwierig. Das dürfen wir bei der Diskussion nicht vergessen; das ist mir ganz wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwarz. – Sonst noch ein Kliniker, der sich äußern möchte? – Das sehe ich nicht. Dann der pharmazeutische Unternehmer zum zweiten Teil der Frage oder zur Anmerkung von Frau Biester zum Evidenztransfer. Möchten Sie dazu etwas sagen?

Herr Dr. Bönisch (Vertex): Zunächst kurz zu der Vergleichbarkeit der Studienpopulation, die wir dargestellt haben: Es gab die Unterschiede, die Frau Biester gerade erwähnt hat. Es gab aber in der Gesamtschau vor allem Gleichheiten oder Gemeinsamkeiten. Wir sehen bei den inhalativen Bronchodilatoren, inhalativen Kortikosteroiden, inhalativen Mukolytika keinen Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Wie anfangs schon gesagt, sind Lungenfunktion und Lebensqualität zu Beginn der Studie identisch; das lässt sich da nicht unterscheiden. Wir sind der Meinung, dass im Großen und Ganzen beide Studienpopulationen hinreichend vergleichbar.

Zur Kritik, dass wir keinen Evidenztransfer durchgeführt haben: Wir sind bei der Ableitung des Zusatznutzens, basierend auf den acht Wochen, zu dem Schluss gekommen, einen beträchtlichen Zusatznutzen zu sehen. Wir haben auch in diesem Abschnitt geschrieben, dass

wir der Meinung sind, dass der beträchtliche Zusatznutzen bei den Homozygoten verglichen mit der Best Supportive Care auch hier übertragen werden sollte. Wir haben das in meinen Augen ganz klar dargelegt und sind davon überzeugt, dass diese Daten auch hier eine Relevanz haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Bönisch. – Frau Biester, ist Ihre Frage beantwortet oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Biester: Nein, keine weitere Nachfrage. Aber ich finde, Herr Bönisch hat gerade bestätigt, dass sie keinen Evidenztransfer gemacht haben. Sie haben die anderen Daten dazugelegt, ergänzend dargestellt; das ist das Zitat, wie Sie es im Modul IV benennen; genauso wie die einarmige Studie und ziehen die aber nicht für die Bewertung des Zusatznutzens heran.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Biester. – Weitere Fragen? – Frau Böhm.

Frau Böhm (Vertex): Wenn ich noch kurz auf die Anmerkung von Frau Biester antworten darf: Diesen Evidenztransfer bzw. die Evidenz, die wir in der 106er-Studie sehen, ist schon abschließend bewertet worden, auch durch den G-BA in der ersten Bewertung, in der Orphan-Drug-Bewertung. Die hat ergeben, dass hier ein Zusatznutzen feststeht. Von daher denken wir, dass wir hier klar waren, dass die Evidenz zu transferieren geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung, Frau Böhm. – Fragen? Bänke, Patientenvertretung? – Ich sehe keine. Sieht sonst noch jemand eine Frage? – Gibt es aus der Sicht der Kliniker noch irgendetwas, was gesagt werden sollte? – Da sehe ich auch keine Wortmeldungen. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die letzten 43 Minuten zusammenzufassen, die für ihn wesentlichen Punkte noch mal darzustellen, und dann können wir diese Anhörung schließen. Wer macht das für den pU? – Herr Sutharsan, Sie hatten sich noch gemeldet.– Herr Dr. Sutharsan, bitte schön.

Herr Dr. Sutharsan (Universitätsmedizin Essen): Hören Sie mich? – Wir hatten jetzt einen Netzwerkausfall, deshalb kam ich nicht dazu, während der gesamten Sitzung zuzuhören. Wir hatten schon bei der letzten Anhörung berichtet, dass wir Patienten, die das Präparat Orkambi wegen respiratorischer Probleme nicht vertragen haben, auf Symkevi umgestellt haben. Diese Patienten, die wir damals umgestellt haben und die ich auch damals in meiner Stellungnahme beschrieben habe, sind weiterhin auf Symkevi geblieben, ohne dass da relevant Probleme aufgetreten sind. Probleme sind diesbezüglich aufgetreten, dass wir als Kliniker gemerkt haben, dass die stationären Aufnahmen bezüglich der pulmonalen Exazerbationen weniger geworden sind, das heißt, dass wir insgesamt weniger Patientenfälle registriert haben, was aber für die Patienten gut ist. Das heißt, es gab weniger Exazerbation in der homozygoten Population, aber auch in der Population mit der Residual Function. Das heißt, gewisse Patienten sehen wir zum Teil gar nicht mehr stationär, weil sie keine intravenösen antibiotischen Therapien mehr benötigen. Das zeigt, dass das Präparat doch einen beträchtlicheren Zugewinn hat als sein Vorgänger, wenn man bedenkt, dass das momentan ein Baustein der erst vorkurzem zugelassenen Tripletherapie ist, dass da einerseits doch die Sicherheit gegeben ist, andererseits auch die Wirksamkeit. – Das war es, was ich sagen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sutharsan, für diese Ergänzung. – Dann habe ich jetzt Herrn Petry von Vertex für eine Zusammenfassung. Bitte schön, Herr Petry.

Herr Petry (Vertex): Vielen Dank. – Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Dann würde ich jetzt zum Schlussstatement kommen. Ich möchte kurz zusammenfassen, was wir heute im Wesentlichen gehört haben. Die zystische Fibrose ist eine seltene, lebensbedrohliche Multiorganerkrankung. Sofort nach der Geburt verschlechtern sich die Funktionen, was folglich zum frühen Tod dieser Patienten führt. Das mittlere Sterbealter liegt in Deutschland, wie gesagt, bei derzeit lediglich 33 Jahren. Das Therapieziel ist daher, den Gesundheitszustand und besonders die Lungenfunktion der Patienten so lange wie möglich zu erhalten und stabil zu halten.

Tezacaftor-Ivacaftor ist für Patienten, die homozygot für die F508del-Mutation sind, eine ähnliche Wirksamkeit zur zVT bei deutlich weniger Nebenwirkungen und Arzneimittelinteraktionen. Das wurde gerade von klinischer Seite bestätigt. Für Patienten mit Restfunktionsmutation ist Tezacaftor-Ivacaftor die erste kausale Therapieoption mit deutlich positiven Effekten in Bezug auf die Lungenfunktion und die Lebensqualität. Das wird durch die komplett vorgelegten Langzeitsicherheitsdaten sowie im Falle der Patienten mit Restfunktionsmutation auch durch die jetzt vorgelegte Analyse nochmals bestätigt, die unserer Meinung nach zur Ableitung des Zusatznutzens beitragen. Die Langzeitsicherheit und die Wirksamkeit bei den Patienten mit Restfunktionsmutationen wurden aus dem klinischen Alltag heraus hervorgehoben. Wir sind davon überzeugt, dass der Einsatz von Tezacaftor-Ivacaftor dazu beiträgt, den Gesundheitszustand der Patienten deutlich zu verbessern und somit den Krankheitsverlauf langfristig positiv zu beeinflussen, und sehen daher auch den von uns bereits angebrachten Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Petry, für diese Zusammenfassung. Dann können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir machen gleich in fast übereinstimmender Besetzung weiter; nur Herr Dr. Eickmeier kommt, glaube ich, noch als anderer klinischer Experte hinzu. Ein Teil verabschiedet sich jetzt von uns. Für diejenigen, die bei der nächsten Anhörung nicht mehr dabei sind, schönen Tag noch. Für die anderen: Wir müssen uns neu einwählen. Dann würde ich sagen, wir starten pünktlich um 11 Uhr, dann ist Herr Altmaier im Zweifel auch da. Also, danke schön; diese Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 10:47 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2020-B-009 Tezacaftor/Ivacaftor

Stand: März 2020

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

Tezacaftor / 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-481 Ivacaftor (Beschluss am 20.02.2020)*
- *D-480 Ivacaftor (Beschluss am 20.02.2020)*
- *D-479 Ivacaftor (Beschluss am 20.02.2020)*
- *D-478 Ivacaftor (Beschluss am 20.02.2020)*
- *D-477 Ivacaftor (Beschluss am 20.02.2020)*
- *D-476 Ivacaftor (Beschluss am 20.02.2020)*
- *D-431 Ivacaftor (Beschluss am 20.02.2020)*
- *D-432 Lumacaftor/Ivacaftor (Beschluss am 15.08.2019)*
- *D-408 Tezacaftor/Ivacaftor (Beschluss vom 16.05.2019)*
- *D-339 Lumacaftor/Ivacaftor (nAGW; Beschluss vom 02.08.2018)*
- *D-204 Lumacaftor/Ivacaftor (Beschluss vom 02.06.2016)*
- *D-200 Ivacaftor (nAWG; Beschluss vom 02.06.2016)*
- *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:	
Ivacaftor/ Tezacaftor R07AX31 Symkevi®	Ivacaftor/Tezacaftor wird angewendet als Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T. (FI Stand: 02/2019)
CFTR-Modulatoren	
Ivacaftor R07AX02 Kalydeco®	Kalydeco-Tabletten werden angewendet zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Kalydeco-Tabletten werden außerdem angewendet zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt. Kalydeco-Tabletten werden ferner angewendet im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor 100 mg/Ivacaftor 150 mg-Tabletten zur Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T. (FI Stand: 04/2019)
Lumacaftor/ Ivacaftor R07AX30 Orkambi®	Lumacaftor/Ivacaftor ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind. (FI Stand: 01/2019)
Antibiotika	
Ceftazidim J01DD02 Generisch	Ceftazidim wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern inklusive Neugeborenen (von Geburt an) bei Infektionen die untenstehend aufgelistet sind: - Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose [...] Bei der Wahl von Ceftazidim sollte sein antibakterielles Spektrum berücksichtigt werden, welches hauptsächlich auf aerobe Gramnegative Bakterien limitiert ist. Ceftazidim sollte gemeinsam mit anderen antibakteriellen Substanzen angewendet werden, wenn die mögliche Bandbreite der verursachenden Bakterien nicht vom Wirkspektrum von Ceftazidim abgedeckt wird. Offizielle Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Arzneimitteln sollten berücksichtigt werden. (FI Ceftazidim Kabi Stand: 08/2015)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Aztreonam J01DF01 Cayston®	Aztreonam wird angewendet zur suppressiven Behandlung chronischer Lungeninfektionen durch Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit Mukoviszidose (zystischer Fibrose, CF) ab einem Alter von 6 Jahren. Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. (FI Stand: 04/2019)
Ciprofloxacin J01MA02 Generisch	Ciprofloxacin ist indiziert für die Behandlung der folgenden Infektionen. Vor Beginn der Behandlung müssen die vorliegenden Informationen zu Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin besonders berücksichtigt werden. Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Erwachsene: Untere Atemwegsinfektionen verursacht durch Gramnegative Bakterien: - Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose oder bei Bronchiektasien Kinder und Jugendliche: Durch Pseudomonas aeruginosa verursachte bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose Die Behandlung sollte nur von einem in der Behandlung von zystischer Fibrose und/oder von schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen erfahrenen Arzt initiiert werden. (FI Ciprobay® Stand: 01/2019)
Levofloxacin J01MA12 Generisch	Levofloxacin ist zur Behandlung von chronischen Infektionen der Lunge durch Pseudomonas aeruginosa bei erwachsenen Patienten mit zystischer Fibrose (cystic fibrosis [CF], Mukoviszidose) angezeigt. Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. (FI Quinsair® Stand: 02/2019)
Colistimethat J01XB01 Generisch	ColistiFlex ist bei erwachsenen Patienten und Kindern mit zystischer Fibrose zur Behandlung chronischer pulmonaler Infekte indiziert, die durch Pseudomonas aeruginosa verursacht werden. Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten. (FI ColistiFlex® Stand: 08/2017)
Meropenem J01D H02 Meronem®	Meronem® ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 3 Monaten: - Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose [...] Für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten die offiziellen Leitlinien beachtet werden. (FI Stand: 08/2019)
Tobramycin J01GB01 Generisch	Zur Behandlung chronischer Infektionen der Lunge mit Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit Mukoviszidose ab einem Alter von 6 Jahren. Bramitob ist für die inhalative Anwendung bestimmt und nicht für eine parenterale Anwendung geeignet. Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten. Die Therapie sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Mukoviszidose eingeleitet werden. (FI Bramitob® Stand: 03/2019)
Sekretolytische Therapie	
Dornase alfa R05CB13 Pulmozyme®	Dornase alfa ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Patienten, die älter als 5 Jahre sind und deren forcierte Vitalkapazität (FVC) mehr als 40 % des Normalwertes beträgt. (FI Stand: 04/2017)
Mannitol R05CB16 Bronchitol®	Mannitol wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Erwachsenen ab 18 Jahren zusätzlich zum besten Therapiestandard. (FI Stand: 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. (FI Stand: 08/2006)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen Stand: 10/2019

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2019-B-009 (Tezacaftor und Ivacaftor)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 25. Februar 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews	15
3.3 Systematische Reviews.....	44
3.4 Leitlinien.....	50
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	62
Referenzen	64

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Indikation

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

Hinweis zur Synopse: Systematische Übersichtsarbeiten zur Physiotherapie und Ernährungstherapie wurden nicht eingeschlossen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation zystische Fibrose durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 23.10.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 535 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 25 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

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 (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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

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

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
-

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, 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.

Fazit / 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 [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, 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.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

G-BA, 2020 [6].

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.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen geringen 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 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.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

G-BA, 2020 [1].

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.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

G-BA, 2020 [2].

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.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [8].

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

Anwendungsgebiet

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- Best-Supportive-Care.

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

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

- Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

G-BA, 2019 [14].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

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

- Ausmaß des Zusatznutzens: beträchtlicher Zusatznutzen

b) Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q,

A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T.

- Ausmaß des Zusatznutzens: geringer Zusatznutzen

G-BA, 2018 [12].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Ausmaß des Zusatznutzens

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

G-BA, 2016 [13].

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

Anwendungsgebiet

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

Vergleichstherapie

Best supportive care (BSC)

Ausmaß des Zusatznutzens

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

G-BA, 2018 [9].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL): zuletzt geändert am 21. September 2017; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 23.11.2017 B1, in Kraft getreten am 1. Januar 2018.

H. Ernährungstherapie

§ 42 Grundlagen

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

G-BA, 2018 [10].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL): zuletzt geändert am 21. September 2017; veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 23.11.2017 B1, in Kraft getreten am 1. Januar 2018; zweiter Teil Zuordnung der Heilmittel zu Indikationen.

2 Mukoviszidose

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"> - kompensierter normaler Ernährungszustand - Gedeihstörung oder Gewichtsverlust - drohende Gedeihstörung oder drohender Gewichtsverlust - Gedeihstörung oder Gewichtsverlust im Zusammenhang mit sonstigen Organmanifestationen/ -Komplikationen <ul style="list-style-type: none"> • Pankreas • Leber und Gallenwege • Organtransplantation 	<ul style="list-style-type: none"> - Erhalt des Normalgewichts - Vermeidung eines Gewichtsverlustes - Stabilisierung des Ernährungszustandes 	Ernährungstherapie	Erst-VO und Folge-VO: <ul style="list-style-type: none"> • je nach Bedarf für maximal 12 Wochen Frequenzempfehlung: <ul style="list-style-type: none"> • nach Bedarf In der Ernährungstherapie sind keine behandlungsfreien Intervalle gemäß § 7 Absatz 5 Satz 1 der Richtlinie zu berücksichtigen.

G-BA, 2019 [11].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V; zuletzt geändert am 22. März 2019 (Ergänzung Buchstabe b (Mukoviszidose) mit Beschluss vom 15. Dezember 2016)

2 Behandlungsumfang (jeweils in alphabetischer Reihenfolge)

Zur Diagnostik und Behandlung werden im Allgemeinen folgende Leistungen erbracht:

Diagnostik

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

Behandlung

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

Beratung

- zu Diagnostik und Behandlung
- zu Ernährung
- zu Hilfsmitteln inklusive Anleitung zum Gebrauch
- zu humangenetischen Fragestellungen
- zu Medikamentengabe und Nebenwirkungen
- zu psychosozialen Beratungs- und Betreuungsangeboten
- zu Rehabilitationsangeboten
- zu Sexualität und Familienplanung

- zu sozialen Beratungsangeboten
- zu vorhandenen Selbsthilfeangeboten
- zu Verhalten in Notfallsituationen; die Information kann z. B. mittels eines Notfallausweises erfolgen
- zur Prävention von Infektionen und zur Besiedlung mit pathogenen Keimen (z. B. PSAE, MRSA, Cepacia-Komplex; Aspergillen)

3.2 Cochrane Reviews

Yang C et al., 2018 [25].

Dornase alfa for cystic fibrosis

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Children and adults, of any age, with CF

Intervention:

- Dornase alfa

Komparator:

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

Endpunkte:

- primäre EP:
 - 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 placebo or no treatment

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

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

- Mortality: RR = 1.70 (95% CI 0.70 to 4.14) with 12 deaths in the dornase alfa group and seven deaths in the control group.
- Dornase alfa improved lung function in trials of up to one month duration compared to placebo, mean difference (MD) in forced expiratory volume at one second (FEV₁) per cent (%) predicted 9.51% (95% confidence interval (CI) 0.67 to 18.35).

- FEV1 was significantly better in the dornase alfa group in trials ranging from three months to two years.
- Dornase alfa also decreased the number of participants experiencing pulmonary exacerbations
- Quality of life improved in some trials and was unchanged in others.
- Dornase alfa was well-tolerated and other than voice alteration, RR 1.69 (95% CI 1.2 to 2.39), and rash, RR 2.4 (95% CI 1.16 to 4.99), side effects were not more common than in the control group.

Dornase alfa vs hypertonic saline

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

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

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

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

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

Dornase alfa vs Mannitol

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

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

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

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

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

Dornase alfa vs Dornase alfa and Mannitol

Dornase alfa compared with dornase alfa and mannitol for cystic fibrosis						
Patient or population: Children with cystic fibrosis Settings: Outpatients Intervention: Dornase alfa Comparison: Dornase alfa and Mannitol						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Dornase alfa and man- nitol	Dornase alfa				
Mean absolute change in FEV ₁ (L) at 3 months	See comment	See comment	MD 0.10 (-0.06 to 0.25)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design
Change in quality of life - CFQ-R at 3 months	See comment	See comment	MD 10.61 (0.27 to 20.95)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design
Number of people experiencing exacerbations at 3 months	261 per 1000	143 per 1000 (41 to 501)	RR 0.55 (0.16 to 1.92)	up to 23 ¹ (1 cross-over study)	⊕⊕○○ low ^{2,3}	RR <1 indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design
* Assumed and corresponding risk not calculated lung function and quality of life. Relative effect and 95% CI presented is adjusted for the cross-over design of the study. CI: confidence interval; MD: mean difference; RR: risk ratio						
GRADE Working Group grades of evidence High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect. Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Very low quality: We are very uncertain about the estimate.						

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

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

Fazit der Autoren

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

Nevitt SJ et al., 2018 [18].

Inhaled mannitol for cystic fibrosis

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Adults and children with CF

Intervention:

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

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of bias tool

Ergebnisse

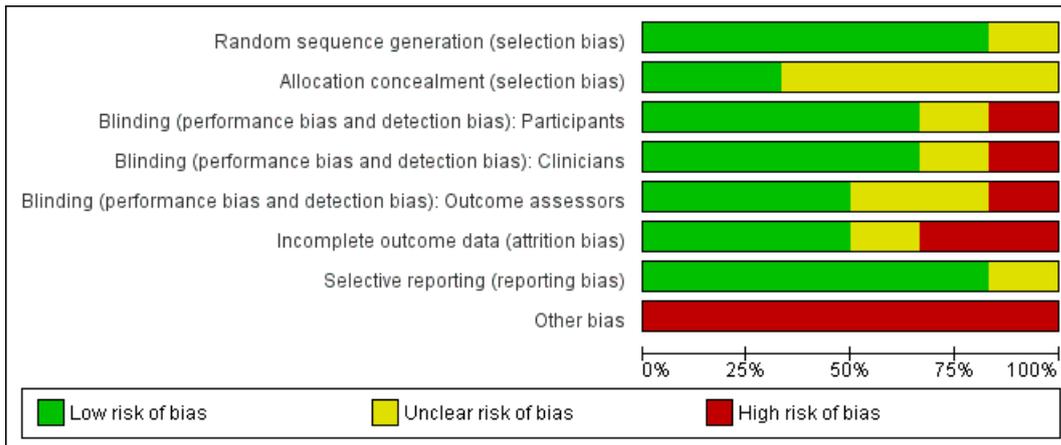
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs

Charakteristika der Population:

- Alter: 6-55 Jahre

Qualität der Studien:



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

Studienergebnisse:

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

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



Adverse events relating to treatment Scale: mild, moderate, severe and total Follow-up: up to 6 months	The most commonly adverse events reported were cough and haemoptysis (in 5% and 2% of participants respectively)	The most commonly adverse events reported were cough and haemoptysis (in 10% and 5% of participants respectively)	See comment	600 participants <i>2 studies</i>	 moderate ¹	We found no statistically significant differences in rates of adverse events related to treatment (of all severities) between treatment groups
<p>* For lung function outcomes, the basis for the assumed risk is the range of mean values in the control group and the corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). For Health related Quality of Life and Adverse events, the basis of the assumed risk and the corresponding risk is described in the comments CF: cystic fibrosis; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version, CI: confidence interval; FEF₂₅₋₇₅: mid-expiratory flow; FEV₁: forced expiratory volume at one second; FVC: forced vital capacity; HRQoL: health-related quality of life; MMRM: mixed model repeated measures; NA: not applicable.</p>						
<p>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.</p>						

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

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

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

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

Inhaled mannitol compared with dornase alfa for CF						
Patient or population: children and young people with CF Settings: outpatients Intervention: inhaled mannitol Comparison: dornase alfa						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Dornase alfa	Inhaled mannitol				
HRQoL - all domains (change from baseline) Scale: age-appropriate versions of the CFQ-R questionnaire Follow-up: up to 3 months	No significant differences were found between treatment groups for any domains of the CFQ-R		NA	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ very low ^{1,2,3}	
Lung function: FEV₁ mL (percentage change from baseline) Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 84 (273) mL	The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was -1 (279) mL	MD 2.80% (95% CI: -4.80% to 10.40%).	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ very low ^{1,2}	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*
Adverse events relating to treatment Scale: mild, moderate, severe and total Follow-up: up to 3 months	CF exacerbation was the most commonly reported adverse event (5% of participants)	Cough and CF exacerbation were the most commonly reported adverse events (22% and 17% of participants respectively)	See comment.	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ very low ^{1,2}	Frequencies of adverse events according to severity only were reported, a statistical comparison was not made

*The basis of the **assumed risk** and the **corresponding risk** is described in the comments. For lung function outcomes, absolute data was not presented in a format which could be analysed due to the cross-over design of the study, therefore only analyses of percentage change from baseline were included in this review
 CF: cystic fibrosis; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version, CI: confidence interval; FEF₂₅₋₇₅: mid-expiratory flow; FEV₁: forced expiratory volume at one second; FVC: forced vital capacity; HRQoL: health-related quality of life; MD: mean difference; NA: not applicable; SD: standard deviation.

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

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

- Pulmonary exacerbations: no significant difference

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

Inhaled mannitol plus dornase alfa compared with dornase alfa for CF						
Patient or population: children and young people with cystic fibrosis Settings: outpatients Intervention: inhaled mannitol plus dornase alfa Comparison: dornase alfa						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Dornase alfa	Inhaled mannitol plus dornase alfa				
HRQoL - all domains (change from baseline) Scale: age-appropriate versions of the CFQ-R questionnaire Follow-up: up to 3 months	No significant differences were found between treatment groups for any domains of the CFQ-R		NA	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ very low ^{1,2,3}	
Lung function: FEV₁ mL (percentage change from baseline) Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 84 (273) mL	The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was -31 (306) mL	MD -4.30% (95% CI: -14.10% to 5.50%)	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ very low ^{1,2}	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*
Adverse events relating to treatment Scale: mild, moderate, severe and total Follow-up: up to 3 months	CF exacerbation was the most commonly reported adverse event (5% of participants)	Cough and CF exacerbation were the most commonly reported adverse events (9% and 30% of participants respectively)	See comment.	up to 23 ¹ <i>1 cross-over study</i>	⊕○○○ very low ^{1,2}	Frequencies of adverse events according to severity only were reported, a statistical comparison was not made

*The basis of the **assumed risk** and the **corresponding risk** is described in the comments. For lung function outcomes, absolute data was not presented in a format which could be analysed due to the cross-over design of the study, therefore only analyses of percentage change from baseline were included in this review
 CF: cystic fibrosis; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version, CI: confidence interval; FEV₂₅₋₇₅: mid-expiratory flow; FEV₁: forced expiratory volume at one second; FVC: forced vital capacity; HRQoL: health-related quality of life; MD: mean difference; NA: not applicable; SD: standard deviation.

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

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

- Pulmonary exacerbations: no significant difference

Fazit der Autoren

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

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

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

Southern KW et al., 2018 [22].

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

Fragestellung

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

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:

Lumacaftor vs placebo

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

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

Tezacaftor plus Ivacaftor compared with placebo or ivacaftor alone

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



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

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

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

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

Kommentare zum Review

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

Wark P et al., 2018 [23].

Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

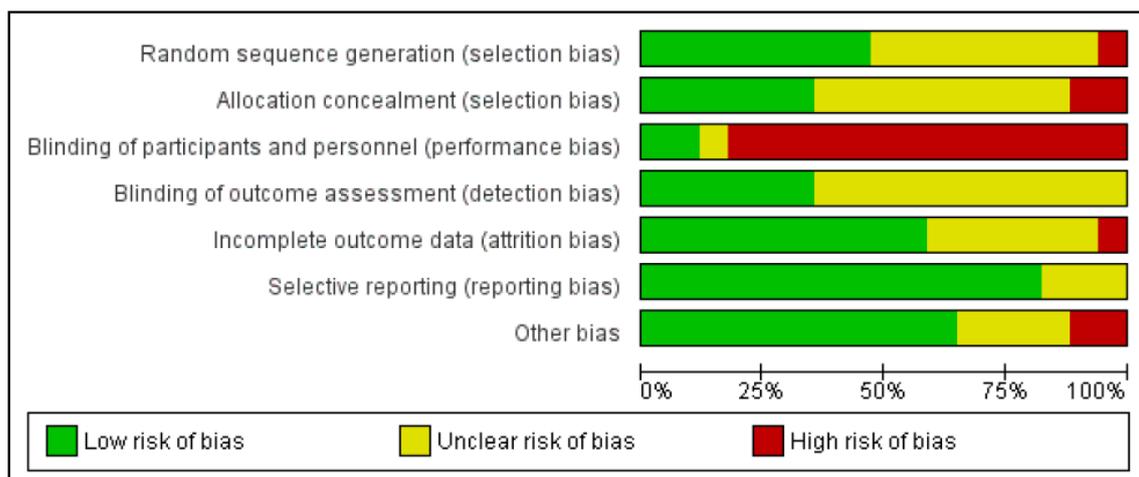
- 17 trials (966 participants)

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	



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

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

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Measures of exercise capacity

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

- Measures of QoL and symptom scores

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

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

Hypertonic saline compared with rhDNase with for cystic fibrosis

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

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

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

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

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

Hypertonic saline compared with mannitol for cystic fibrosis

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

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

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

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

- no difference between groups in symptoms (cough)

Fazit der Autoren

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

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

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

Smith S et al., 2018 [20].

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

Fragestellung

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

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 <i>P. aeruginosa</i> infection Settings: outpatients Intervention: colistimethate dry powder for inhalation (one 1.6625 MU capsule twice daily for 24 weeks) Comparison: TIS (3 cycles of 28-days of TIS (300 mg/5 mL) twice daily followed by a 28-day off period)						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	Colistimethate dry powder for inhalation (Colobreathe®)				
FEV₁ (% predicted): mean change from baseline Follow-up: 24 weeks	Adjusted mean difference between the groups (ITT population LOCF) for the change in FEV ₁ % predicted, MD -0.98% (95% CI -2.74% to 0.86%). There was no significant difference between the 2 groups for this outcome		NA	374 (1)	⊕⊕○○ low ^{1,2}	The data were not normally distributed and were analysed using log-transformation analysis. We have reported the results directly from the paper
Pulmonary exacerbations: number of pulmonary exacerbations Follow-up: 24 weeks	262 per 1000	312 per 1000 (225 to 430 per 1000)	RR 1.19 (0.86 to 1.64)	374 (1)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	
Quality of life: adjusted mean change in 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 ^{1,3}	The trial was not powered to detect differences in overall quality of life Results reported directly from paper.
Survival: number of deaths Follow-up: over 3 months and up to 12 months	10 per 1000	2 per 1000 (0 to 43 per 1000)	RR 0.21 (0.01 to 4.32)	374 (1)	⊕⊕○○ low ^{1,4}	
Antibiotic resistance: change in mean MIC ₅₀ and MIC ₉₀ at the end of the trial Follow-up: 24 weeks	The mean MIC ₅₀ (breakpoint of ≥ 8 mg/L) changed in the TIS group by 0.5 compared to 0.0 in the Colobreathe® group The mean MIC ₉₀ (breakpoint of ≥ 8 mg/L) changed in the both groups by 4.0		NA	374 (1)	⊕⊕○○ low ^{1,3}	
Adverse events: number of treatment related adverse events. Follow-up: 24 weeks	466 per 1000	820 per 1000 (699 to 969 per 1000)	RR 1.76 (1.50 to 2.08)	379 (1)	⊕⊕○○ low ^{1,4}	Treatment-related adverse events were significantly lower in the TIS group than the Colobreathe® group P < 0.0001

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
 CI: confidence interval; FEV₁: forced expiratory volume at 1 second; FVC: forced vital capacity; ITT: intention-to-treat; LOCF: last observation carried forward; MIC: minimum inhibitory concentration; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; RR: risk ratio; TIS: tobramycin for inhalation solution.

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

Tobramycin vs Aztreonam

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

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

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

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

Levofloxacin vs. Tobramycin

LIS compared with TIS for long-term therapy in CF

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

Settings: outpatients

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

Comparison: TIS 300 mg/5 mL twice daily

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

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

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

GRADE Working Group grades of evidence

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

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

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

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

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

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

Fazit der Autoren

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

Somaraju UR et al., 2016 [21].

Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis.

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

- placebo or other PERT preparations

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Relevant trials were identified from the Group's Cystic Fibrosis Trials Register (compiled from electronic searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (updated each new issue of the Cochrane Library), weekly searches of MEDLINE, a search of Embase to 1995 and the prospective hand searching of two journals - Pediatric Pulmonology and the Journal of Cystic Fibrosis.), trials database Clinicaltrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform
- Date of the most recent search of the Group's register: July 2016.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

Fazit der Autoren

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

3.3 Systematische Reviews

Habib AR et al., 2019 [15].

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 (PE_x), hospitalization due to PE_x, respiratory symptoms (i.e., Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) Respiratory domain), and nutritional status (i.e., body mass index and weight).
- Adverse events, serious adverse events (including deaths) leading to treatment discontinuation, and the prevalence of elevated liver function tests (LFTs)

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight phase 3 and six phase 2 studies

Charakteristika der Population:

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

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

Qualität der Studien:

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

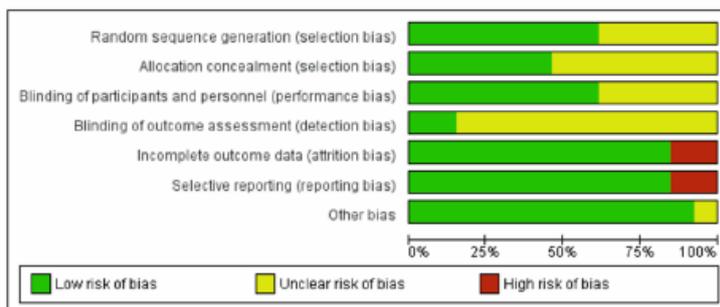


Figure 2. Risk of Bias Summary for Included Studies. Selective outcome reporting was noted for Kerem *et al.*¹⁸ as the study authors did not report in their full text publication all outcomes listed in their study protocol including antibiotic use and hospitalization due to CF-related symptoms, disruption to school or work due to CF-related symptoms, and pharmacokinetics. Similarly, Ramsey *et al.*²⁰ 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.*¹⁹ 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.*¹⁷ 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 (I² = 0%) in results between studies.
 - For F508del homozygous individuals 12 years and older, ppFEV1 significantly improved with LUM-IVA and TEZ-IVA compared to placebo. The effect size was similar for TEZ-IVA (n = 2 studies; n = 535; weighted absolute mean difference 4.0, 95% CI: 3.2–4.8) and

higher dose LUM-IVA (n = 3 studies; n = 755; weighted absolute mean difference 3.4, 95% CI: 2.4–4.4).

- For individuals 6–11 years, there was a mild increase in ppFEV1 for LUM-IVA compared to placebo (n = 1 study; n = 204; absolute mean difference 2.4, 95% CI: 0.4–4.4)¹⁹. No significant treatment effect was observed with IVA or TEZ alone, and there was a trend toward worsening in ppFEV1 for F508del homozygous individuals treated with higher doses of LUM (Fig. 3A).
 - For F508del heterozygous individuals, there was no significant improvement in ppFEV1 on LUM or LUM-IVA. In a small study involving individuals with F508del/G551D, TEZ-IVA did not lead to a significant improvement in ppFEV1 compared to IVA alone.
 - For individuals with the R117H mutation on at least one allele, IVA did not lead to an overall improvement in ppFEV1 compared to placebo, but there was a significant improvement in a pre-defined subgroup analysis restricted to adults (n = 50; absolute mean difference 5.0, 95% CI 1.2–8.8).
 - For individuals with a nonsense mutation on at least one allele, ataluren did not result in a significant relative improvement in ppFEV1 compared to placebo.
- Secondary outcomes
 - Pulmonary exacerbations (PE_x): Of all the CFTR modulators examined, individuals (≥12 years old) with a G551D mutation receiving IVA derived the greatest reduction in PE_x 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_x 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_x 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_x) requiring hospitalization: LUM-IVA reduced the risk of PE_x requiring hospitalization in F508del homozygous individuals. TEZ-IVA also significantly reduced the rate of PE_x 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_x requiring hospitalization but this was not statistically significant.
 - CFQ-R respiratory domain: Compared to placebo, CFQ-R Respiratory domain scores improved to a similar extent for IVA treated individuals (≥6 years old) with the G551D mutation on at least one allele (n = 3 studies; n = 236; weighted absolute mean difference: 7.2, 95% CI: 3.3–11.1), IVA treated individuals ≥18 years old with at least one R117H mutation (n = 1 study; n = 69; absolute mean difference: 8.4, 95% CI: 2.2–14.6), and for LUM-IVA treated F508del heterozygous individuals ≥18 years old (n = 1 study; n = 125; absolute mean difference: 6.5, 95% CI 1.4–11.6).
 - CFQ-R Respiratory domain scores also significantly improved with TEZ-IVA and LUM-IVA in F508del homozygous individuals (≥12 years old) but the mean difference did not exceed the minimal clinically important difference (MCID) for LUM-IVA. Furthermore, there was no significant improvement in CFQ-R Respiratory domain scores for patients 6–11 years old on LUM-IVA compared to placebo.

- There was worsening of the CFQ-R Respiratory domain score for F508del homozygous and heterozygous individuals (≥ 18 years old) on LUM alone. In a small phase 2 study involving individuals with F508del/G551D, TEZ-IVA did not lead to significant improvement in the CFQ-R Respiratory domain compared to IVA alone. For individuals with a nonsense mutation on at least one allele, ataluren did not modify CFQ-R Respiratory domain score compared to placebo.
- Nutritional outcomes (BMI and weight): For individuals with at least one G551D mutation (≥ 6 years old), significant improvements in weight were observed on IVA compared to placebo ($n = 2$ studies; $n = 213$; weighted absolute mean difference: 2.8 kg, 95% CI: 1.8–3.8). For F508del homozygous individuals (≥ 12 years old), a clinically modest but statistically significant increase in BMI was observed for both doses of LUM-IVA compared to placebo; however, no significant treatment effect was seen in individuals 6–11 years on LUM-IVA. TEZ-IVA did not lead to improvement in BMI compared to placebo in individuals 12 years and older. For F508del heterozygous individuals (≥ 18 years old), LUM-IVA did not result in significant improvement in weight or BMI compared to placebo²⁶. There were no significant improvements in BMI compared to placebo among IVA treated individuals with an R117H mutation or ataluren treated individuals with a nonsense mutation (data not shown).
- Adverse event reporting: CFTR modulators were generally well tolerated compared to placebo. For studies involving F508del homozygous and heterozygous individuals, those assigned to LUM had increased dyspnea and “abnormal respiration” compared to placebo. F508del homozygous and heterozygous subjects assigned to LUM and LUM-IVA also had more respiratory-related adverse events leading treatment discontinuation compared to placebo. For the one study involving individuals with a nonsense mutation, subjects receiving ataluren had increased incidence of acute kidney injury compared to placebo (15% vs. <1%) resulting in higher rates of treatment discontinuation.
- The prevalence of LFT abnormalities was generally similar between treatment and placebo, however there were a few exceptions. A greater proportion of G551D patients had severe ALT elevations ($>8x$ ULN) on IVA compared to placebo (3.6% vs 0%). Milder elevations in AST (2–3X ULN) were observed for G551D patients on IVA and ALT or AST ($>3X$ ULN) in F508del homozygous children aged 6–11 on LUM-IVA compared to placebo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Wu HX et al., 2019 [24].

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

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).

Anmerkung/Fazit der Autoren

This study shows that CFTR corrector and potentiator combination therapy has an acceptable safety profile and shows improvement in lung function, nutritional status and clinical score in CF

subjects homozygous for F508del. It also indicates the combination therapy potential as a novel, effective regimen for CF with F508del homozygous mutation.

3.4 Leitlinien

Ren CL et al., 2018 [19].

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

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

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

- GRADE-System

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

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

Sonstige methodische Hinweise

- Keine Gültigkeit bzw. Updateprozess beschrieben

Empfehlung

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

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

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

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

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

Cystic Fibrosis: diagnosis and management.

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

- GRADE

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

GoR

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

Empfehlung

Pulmonary monitoring, assessment and management

Mucoactive agents

Consideration of clinical benefits and harms

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recommendations:

- Offer a mucoactive agent to people with cystic fibrosis who have clinical evidence of lung disease.
- Offer rhDNase (dornase alfa; recombinant human deoxyribonuclease) as the first choice of mucoactive agent.
- If clinical evaluation or lung function testing indicates an inadequate response to rhDNase, consider both rhDNase and hypertonic sodium chloride or hypertonic sodium chloride alone.
- Consider mannitol dry powder for inhalation for children and young people who cannot use rhDNase and hypertonic sodium chloride because of ineligibility, intolerance or inadequate response.
- Mannitol dry powder for inhalation is recommended as an option for treating cystic fibrosis in adults:
 - who cannot use rhDNase because of ineligibility, intolerance or inadequate response to rhDNase and
 - whose lung function is rapidly declining (forced expiratory volume in 1 second [FEV1] decline greater than 2% annually) and
 - for whom other osmotic agents are not considered appropriate.

Immunomodulatory agents

Consideration of clinical benefits and harms

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

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

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

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

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

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

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

Recommendations

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

Nutritional Interventions

Consideration of clinical benefits and harms

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

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

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

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

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

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

Recommendations

- The cystic fibrosis specialist dietitian should offer advice on the benefits of optimal nutrition, and at the annual assessment, review the person's:
 - total nutritional intake, including energy intake (calories)
 - estimated nutritional needs
 - pancreatic enzyme replacement therapy, if appropriate.
- Encourage people to increase calorie intake by increasing portion size and eating high-energy foods, if there is concern about their nutrition (including weight loss and inadequate weight gain).
- If increased portion size and high-energy foods are not effective, consider a trial of oral nutritional supplements.
- If attempts to increase calorie intake are not effective, consider:
 - supplementation with enteral tube feeding, or
 - for adults, a short-term trial of an appetite stimulant (for example up to 3 months).

Exocrine pancreatic insufficiency

Consideration of clinical benefits and harms

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

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

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

Recommendations

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

Referenzen aus Leitlinien

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

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

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

Lahiri T et al., 2016 [16].

Cystic Fibrosis Foundation

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

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- multidisziplinäres Leitliniengremium: 16 CF pediatric experts and parents

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche in Medline in 2014 (keine exakte Angabe)

LoE

- nicht bewertet

GoR

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

Sonstige methodische Hinweise

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

Empfehlungen

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



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

Bronchodilators

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

Hypertonic Saline

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

Dornase Alfa

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

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

Systemic and Inhaled Corticosteroids

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

Ibuprofen

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

Azithromycin

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

Referenzen aus Leitlinien

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

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2019) am 22.10.2019

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Cystic Fibrosis] explode all trees
2	("cystic fibrosis" OR mucoviscidosis):ti
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Oct 2014 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 22.10.2018

#	Suchfrage
1	cystic fibrosis[MeSH Terms]
2	cystic fibrosis[Title/Abstract]
3	mucoviscidosis[Title/Abstract]
4	(#1 OR #2 OR #3)
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[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 studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR 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 ("2014/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 22.10.2019

#	Suchfrage
#1	cystic fibrosis[MeSH Terms]
#2	cystic fibrosis[Title/Abstract]
#3	mucoviscidosis[Title/Abstract]
#4	(#1 OR #2 OR #3)
#5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
#6	(#5) AND ("2014/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

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 (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12–24 Monate) vom 20.02.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4180/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481.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 (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)) vom 20.02.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4181/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-477.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 (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)) vom 20.02.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4167/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-476.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, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation) vom 20.02.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4169/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431.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, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen) vom 20.02.2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4170/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478.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 18 Jahren mit R117H-Mutation) vom 20.02.2020 [online]. Berlin (GER): GBA; 2020. [Zugriff: 25.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4174/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480.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 von 2–5

- Jahren) vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 25.02.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4177/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479.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 Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre) vom 15. August 2019 [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 23.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3926/2019-08-15_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432_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 21. September 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 23.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1484/HeilM-RL_2017-09-21_iK-2018-01-01.pdf.
 10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL): zuletzt geändert am 21. September 2017; zweiter Teil Zuordnung der Heilmittel zu Indikationen [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 23.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3064/HeilM-RL_2017-09-21_iK-2018-01-01_Heilmittelkatalog.pdf.
 11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V; zuletzt geändert am 22. März 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 23.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1917/ASV-RL_2019-03-22_iK_2019-08-24.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): GBA; 2018. [Zugriff: 23.10.2019]. URL: 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): GBA; 2016. [Zugriff: 23.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-207/2016-06-02_Geltende-Fassung_Lumacaftor_Ivacaftor_D-204.pdf.
 14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2019 - Tezacaftor/Ivacaftor [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 23.10.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-416/2019-05-16_Geltende-Fassung_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408.pdf.
 15. **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.

16. **Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME, et al.** Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 2016;137(4).
17. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Cystic Fibrosis: Diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 22.10.2019]. (NICE Guideline; Band 78). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/evidence/full-guideline-pdf-4610685853>.
18. **Nevitt SJ, Thornton J, Murray CS, Dwyer T.** Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(2):Cd008649. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008649.pub3>.
19. **Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, et al.** Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines: Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15(3):271-280.
20. **Smith S, Rowbotham 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>.
21. **Somaraju UR, Solis-Moya A.** Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(11):Cd008227. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008227.pub3>.
22. **Southern 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>.
23. **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>.
24. **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.
25. **Yang C, Montgomery M.** Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2018(9):Cd001127. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub4>.