



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	12
4.	Verfahrensablauf	12
5.	Beschluss	14
6.	Anhang.....	23
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	23
B.	Bewertungsverfahren	30
1.	Bewertungsgrundlagen.....	30
2.	Bewertungsentscheidung	30
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	30
2.2	Nutzenbewertung	30
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	30
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	30
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30
2.2.4	Therapiekosten.....	30
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	31
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	40
5.1	Stellungnahme der Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.	40
5.2	Stellungnahme der Universitätsmedizin Essen- Dr.S.Sutharsan.....	68

5.3	Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft der Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. (AGAM und DGP)	76
5.4	Stellungnahme Prof. Rainald Fischer (Mukoviszidose-Zentrum München-West)	87
5.5	Stellungnahme der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie	95
5.6	Stellungnahme des BIO Deutschland e. V.	107
5.7	Stellungnahme des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	117
5.8	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	125
D.	Anlagen	129
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	129
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	142

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 heterozygot für die F508del-Mutation sind 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“ 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 (A20-55) 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 heterozygot für die F508del-Mutation sind 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.

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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.

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

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

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

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

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

- zu 1. Zur symptomatischen Therapie der CF sind folgende Arzneimittel zugelassen:
Aztreonam, 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 heterozygot für die F508del-Mutation sind und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L,

² Für Jugendliche ab 13 Jahren und Erwachsene mit CF zugelassen

³ Nur für erwachsene Patienten mit CF zugelassen

R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T liegt folgender Beschluss des G-BA vor:

- Für Ivacaftor wurde für die Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für F508del-Mutation sind und eine weitere Mutation im CFTR-Gen aufweisen“ (Beschluss vom 20. Februar 2020) kein Zusatznutzen festgestellt.

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 heterozygot für F508del-Mutation sind und eine weitere Mutation im CFTR-Gen aufweisen gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Für Patienten mit CF ab 12 Jahren stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur symptomatischen Therapie zur Verfügung. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (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. Bei CF erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC).

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

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.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA + IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit einer CFTR-Restfunktion (RF-Mutation) aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Studie der Phase III VX14-661-108 (nachfolgend Studie 108) vorgelegt.

Die Patienten der Studie 108 wurden zufällig in 6 Gruppen aufgeteilt. Für die Nutzenbewertung ist die nicht-zulassungskonforme Intervention (IVA) nicht relevant. Von insgesamt 248 Patienten wurden 167 Patienten in einer von zwei Behandlungsperioden auf den Interventionsarm (TEZ/IVA + IVA + BSC) und 165 Patienten in den Vergleichsarm (Placebo + BSC) randomisiert. Die Dosierung von TEZ/IVA und IVA erfolgte entsprechend der Fachinformation.

Die Stratifizierung erfolgte nach Alter (< 18 Jahre vs. ≥ 18 Jahre), FEV₁ (< 70% vs. ≥ 70%) und Art der RF-Mutation. Die eingeschlossenen Patienten ab 12 Jahren mit bestätigter CF-Diagnose und einer heterozygoten F508del-Mutation im CFTR-Gen und einer RF-Mutation im

CFTR-Gen mussten zum Zeitpunkt des Screenings einen FEV₁ von $\geq 40\%$ und $\leq 90\%$ des Normwertes für Alter, Geschlecht und Körpergröße sowie einen Schweißchloridwert von ≥ 60 mmol/l aufweisen.

Aus den vorgelegten Daten im Dossier geht hervor, dass die Patienten zum Studieneinschluss und im Studienverlauf 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.

Als primärer Endpunkt der Studie 108 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 Studie umfasste eine 8-wöchige Behandlungsperiode mit anschließendem Cross-Over in eine weitere 8-wöchige Behandlungsperiode. Die Wash-Out-Periode zwischen den Behandlungsperioden betrug 8 Wochen. Im Anschluss an die zwei Behandlungsperioden erfolgte eine vierwöchige Sicherheitsnachbeobachtung. Für Patienten, die in die Extensionsstudie VX14-661-110 eingeschlossen wurden, entfiel die Sicherheitsnachbeobachtung.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte, 8-wöchige Behandlungsphase wurde für die Zulassung als ausreichend angesehen, um die Wirksamkeit bzw. das Wirkprofil von Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor zu zeigen und vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung unter Orphan-Kriterien, bei welchen ein Zusatznutzen grundsätzlich als belegt gilt, herangezogen.

Diese Studiendauer ist allerdings zur Beurteilung von Effekten auf patientenrelevante Endpunkte eines Arzneimittels, welches mittlerweile einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt, zu kurz, um eine valide Beurteilung des Zusatznutzens bei einer chronischen Erkrankung vornehmen zu können.

Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine chronische Erkrankung ohne Heilungsoption mit progredientem Krankheitsverlauf und lebenslanger Therapiepflicht. Die Richtlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)⁴ sieht für die Untersuchung eines klinischen Endpunkts in der vorliegenden Indikation eine Mindestdauer von 6 Monaten vor.

Eine lediglich 8-wöchige Behandlungsphase trägt den patientenindividuellen Fluktuationen der klinischen Symptomatik, welche durch verschiedene Faktoren modifiziert werden können, nicht Rechnung. Auf Basis von Kurzzeitstudien können ferner keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzeffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. für pulmonale Exazerbationen und ihren Folgen oder für unerwünschte Ereignisse (UEs). Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit zystischer Fibrose eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Versterben.

Im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose sind Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) für die Nutzenbewertung hier deshalb ungeeignet. Die Studie 108 kann vor diesem Hintergrund für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Ergänzend wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse der 24-wöchigen RCT VX14-661-106 vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Studie VX14-661-106 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. In diese Studie wurden

⁴ European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis [online]. 22.10.2009 [Zugriff: 02.10.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf.

ausschließlich Patienten mit homozygoter F508del Mutation eingeschlossen. Demzufolge wird die Studie VX14-661-106 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch die supportive, laufende, offene einarmige Extensionsstudie der Phase III VX14-661-110 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.

Diese einarmige Studie ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

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 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.“

Tezacaftor/Ivacaftor weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

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

Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine RF-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, wurde die 8-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Phase-III-Studie 108 vorgelegt.

Diese 8-wöchige Studie (mit anschließendem Cross-Over) ist zu kurz für die Nutzenbewertung. Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

In der Gesamtschau ist für 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, für die Behandlung mit TEZ/IVA + IVA ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

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

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.

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (15. August 2019) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

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

Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen⁵.

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. Aus den 12578 Allelen mit bekannten Mutationen haben 8384 Allele (68,98 %) eine F508del-Mutation und 274 Allele (2,25 %) eine der folgenden Mutationen 2789+5G→A, 3272-26A oder 3849+10kbC→T⁶. Da 2,25% ausschließlich 3 von den 14 Mutationen im CFTR-Gen in der Indikation entspricht, wird diese Angabe für die 14 zu berücksichtigenden Mutationen hochgerechnet. Hierzu werden Angaben aus einem französischen und einem amerikanischen Register berücksichtigt. Im amerikanischen Register beträgt der Anteil von 2789+5G→A, 3272-26A und 3849+10kbC→T an allen 14 Mutationen ca. 64,9 %⁷ und im französischen Register beträgt dieser Anteil ca. 60,3 %⁸. Basierend auf diesen Angaben ergeben sich 383 (= 8000 * 68,98 % * 2,25 % / 64,9 % * 2) bis 412 (= 8000 * 68,98 % * 2,25 % / 60,3 % * 2) Patienten.
2. Der Anteil der Patienten ab 12 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 73,1 %⁵ (280-301 Patienten).
3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,86 % ergeben sich 246-264 Patienten in der Zielpopulation.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Anteilsspanne für 2789+5G→A, 3272-26A und 3849+10kbC→T an allen 14 Mutationen ist mit Unsicherheiten behaftet.

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.

⁵ <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

⁶ 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.

⁷ Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2018 annual data report

⁸ French Cystic Fibrosis Registry. Annual data report 2016, 03.2018.

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
Best-Supportive-Care		Patientenindividuell unterschiedlich		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care		Patientenindividuell unterschiedlich		

Verbrauch:

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

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
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 €
Best-Supportive-Care		Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care		Patientenindividuell unterschiedlich			
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 (heterozygot 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 7. Januar 2021 (BAnz AT 04.02.2021 B4), 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 12.02.2021 B4

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 heterozygot für die F508del-Mutation sind 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care.

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁹

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.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
<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>		

Studie VX14-661-108: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (TEZ/IVA + IVA) + BSC vs. Placebo + BSC (RCT; 8 Wochen; Cross-over-Design)

Studie VX14-661-108	TEZ/IVA + IVA + BSC	Placebo + BSC	TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
Endpunktkategorie			
Endpunkt			
Mortalität			
Es traten keine Todesfälle auf.			

⁹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-55) sofern nicht anders indiziert.

Studie VX14-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^{a)}	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N ^{a)}	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
FEV ₁ ^{b)}							
absolute Veränderung FEV ₁ %	159	62,15 (14,74)	6,69 (7,03)	160	62,22 (14,28)	-0,37 (6,58)	6,67 [5,49; 7,84]; < 0,001
<i>Body Mass Index (BMI)</i>							
BMI ([kg/m ²] absolute Veränderung)	158	24,06 (4,74)	0,34 (0,96)	160	24,63 (5,41)	0,18 (0,81)	0,15 [-0,00; 0,31]; 0,052
Studie VX-661-108 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^{a)}	Anzahl Ereignisse n _E (n _E / Patienten-jahre) ^{c)}		N ^{a)}	Anzahl Ereignisse n _E (n _E / Patienten-jahre) ^{c)}		Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
pulmonale Exazerbationen	161	11 (0,39)		161	20 (0,71)		0,53 [0,26; 1,12]; 0,096
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	161	3 (0,11)		161	5 (0,18)		0,79 [0,19; 3,23]; 0,737

Studie VX-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^{a)}	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N ^{a)}	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
Symptomatik- Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R) ^{d), e)}							
Atmungssystem	161	68,20 (17,51)	9,82 (16,79)	160	68,75 (18,29)	-2,35 (17,29)	10,82 [8,30; 13,33]; < 0,001 Hedges' g: 0,84 [0,61; 1,07]
Alter							
< 18 Jahre	21	81,22 (11,38)	3,44 (13,23)	24	82,29 (14,37)	-2,17 (15,67)	1,78 [-3,38; 6,94]; 0,472
≥ 18 Jahre	140	66,25 (17,47)	10,78 (17,09)	136	66,37 (17,91)	-2,38 (17,61)	12,30 [9,58; 15,03]; <0,001 Hedges' g: 0,95 [0,70; 1,20]; 0,004

Studie VX-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^{a)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^{a)}	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
Gesamt Interaktion							
gastrointestinale Symptome	161	84,20 (16,51)	-0,64 (14,35)	160	83,57 (17,13)	2,11 (12,17)	-2,57 [-4,77; - 0,36]; 0,023 Hedges' g: -0,24 [-0,46; - 0,02]
Gewichts- probleme ^{f)}	155	87,10 (24,73)	4,10 (21,60)	155	87,82 (21,78)	-0,43 (18,27)	3,58 [0,42; 6,74]; 0,026 Hedges' g: 0,245 [0,02;0,47]

Studie VX14-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC 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>Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt)¹⁰</i>							
absolute Veränderung [mmol/l]	158	66,99 (26,81)	59,97 (29,03)	157	70,12 (25,73)	71,72 (25,25)	-9,287 [-11,824; -6,751]; < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^{d), e)}</i>							
körperliches Wohlbefinden	161	73,30 (22,31)	3,25 (18,38)	160	70,21 (23,01)	-4,29 (17,67)	6,76 [4,01; 9,50]; < 0,001 Hedges' g: 0,49 [0,26;0,71]
Gefühlslage	161	82,00 (15,78)	1,16 (10,68)	160	80,23 (15,93)	-0,44 (12,21)	2,51 [0,84; 4,19]; 0,004 Hedges' g: 0,28 [0,06; 0,50]
Vitalität ^{f)}	155	60,54 (17,72)	4,03 (19,31)	155	59,24 (19,91)	-4,27 (18,92)	7,86 [5,20; 10,53]; < 0,001 Hedges' g: 0,57 [0,34; 0,79]
soziale Einschränkungen	161	69,93 (17,65)	3,62 (12,46)	161	67,42 (18,32)	-0,43 (11,82)	2,80 [1,04; 4,57]; 0,002

¹⁰ Daten aus dem Dossier

Studie VX14-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Rollenfunktion ^{f)}	155	83,92 (16,56)	0,48 (14,35)	155	82,98 (16,23)	-3,79 (14,82)	Hedges' g: 0,29 [0,07; 0,51] 3,14 [0,81; 5,47]; 0,009
Körperbild	161	82,88 (17,30)	4,14 (12,84)	161	84,13 (18,03)	-0,35 (12,61)	Hedges' g: 0,26 [0,04; 0,49] 2,17 [0,48; 3,85]; 0,006
Esstörungen	161	93,03 (14,48)	-0,62 (13,68)	160	93,37 (12,93)	-2,80 (13,17)	Hedges' g: 0,22 [0,00; 0,44] 1,42 [-0,55; 3,38]; 0,156
Therapie- belastung	161	63,98 (21,79)	3,31 (15,66)	161	62,73 (21,78)	-1,22 (15,19)	2,86 [0,85; 4,87]; 0,007 Hedges' g: 0,24 [0,02; 0,46]
subjektive Gesundheitsein- schätzung ^{f)}	155	65,95 (20,56)	5,59 (15,11)	156	63,89 (21,37)	-3,01 (15,11)	8,93 [6,69; 11,16]; < 0,001 Hedges' g: 0,74 [0,51; 0,97]
Alter							
< 18 Jahre	15	67,41 (21,19)	5,19 (10,17)	19	73,68 (21,34)	1,85 (17,15)	-0,94 [- 9,02; 7,14]; 0,804
≥ 18 Jahre	140	65,79 (20,56)	5,63 (15,57)	137	62,53 (21,09)	-3,65 (14,77)	10,28 [8,00; 12,56]; <0,001 Hedges' g: 0,86 [0,62; 1,11]; 0,002
Gesamt Interaktion							
SF-12-v2 ^{g)}							
körperlicher Summenscore (PCS) ^{h)}	160	49,99 (7,78)	1,21 (6,49)	158	49,64 (7,21)	-1,28 (6,18)	2,40 [1,47; 3,33]; < 0,001 Hedges' g: 0,50 [0,27; 0,72]
Alter							
< 18 Jahre	21	53,27 (4,75)	0,57 (3,51)	23	53,86 (4,64)	0,30 (3,92)	-0,29 [-1,25; 0,67]; 0,518
≥ 18 Jahre	139	49,49 (8,04)	1,31 (6,83)	135	48,92 (7,34)	-1,55 (6,46)	2,91 [1,86; 3,95]; < 0,001 Hedges' g: 0,58 [0,34; 0,83]; 0,009
Gesamt Interaktion							

Studie VX14-661-108 Endpunkt- kategorie Endpunkt	TEZ/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC 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)	
psychischer Summenscore (MCS) ^{h)}	160	52,55 (7,09)	0,22 (6,53)	158	51,56 (8,98)	-0,77 (8,08)	1,35 [0,31; 2,38]; 0,011 Hedges' g: 0,25 [0,03; 0,47]

Studie VX14-661-108 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA + IVA + BSC		Placebo + BSC		TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert
	N ^{a)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^{a)}	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ⁱ⁾	162	111 (68,5)	162	122 (75,3)	–
SUEs ⁱ⁾	162	4 (2,5)	162	9 (5,6)	0,44 [0,14; 1,42]; 0,169
Abbruch wegen UEs	162	0 (0,0)	162	1 (0,6)	– ^{j)}

- a) Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.
- b) Primärer Endpunkt der Studie VX14-661-108
- c) Berechnung des IQWiG; Ereignisrate (nE / 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)
- d) höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Symptomatik
- e) Domänen zur Symptomatik, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt
- f) Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen
- g) höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität bzw. Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Tezacaftor/Ivacaftor
- h) Es liegen Daten zu 2 der insgesamt 8 Subskalen vor. Da nicht zu allen Subskalen Daten vorliegen, werden die 2 vorhandenen Subskalen nicht dargestellt.
- i) ohne Erfassung des PT „infektiöse pulmonale Exazerbationen“
- j) nicht sinnvoll berechenbar

Abkürzungen

BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n_E: Anzahl Ereignisse; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF-12-v2: 12-Item Short Form Health Survey Version 2; 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 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.

ca. 200-300 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 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.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tezacaftor/Ivacaftor	76.603,85 €
Ivacaftor	98.277,75 €
Gesamt	174.881,60 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 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



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-Millionen-Euro-Grenze:
Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren
[heterozygot 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 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 7. Januar 2021 (BANz AT 04.02.2021 B4) geändert worden ist, 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

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 heterozygot für die F508del-Mutation sind 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Best-Supportive-Care.

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

Studie VX14-661-108: Tezacaftor/Ivacaftor + Ivacaftor (TEZ/IVA + IVA) + BSC vs. Placebo + BSC (RCT; 8 Wochen; Cross-over-Design)

Studie VX14-661-108 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA + IVA + BSC	Placebo + BSC	TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
--	---------------------	---------------	--

Mortalität

Es traten keine Todesfälle auf.

Studie VX14-661-108 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert

Morbidität

FEV₁^p

absolute Veränderung FEV ₁ %	159	62,15 (14,74)	6,69 (7,03)	160	62,22 (14,28)	-0,37 (6,58)	6,67 [5,49; 7,84]; < 0,001
---	-----	------------------	----------------	-----	------------------	-----------------	-------------------------------

Body Mass Index (BMI)

BMI ([kg/m ²] absolute Veränderung)	158	24,06 (4,74)	0,34 (0,96)	160	24,63 (5,41)	0,18 (0,81)	0,15 [-0,00; 0,31]; 0,052
--	-----	-----------------	----------------	-----	-----------------	----------------	------------------------------

Studie VX-661-108 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Anzahl Ereignisse n _E (n _E /Patientenjahre) ^c		N ^a	Anzahl Ereignisse n _E (n _E /Patientenjahre) ^c		Rate Ratio [95 %-KI]; p-Wert

Morbidität

pulmonale Exazerbationen	161	11 (0,39)		161	20 (0,71)		0,53 [0,26; 1,12]; 0,096
Hospitalisierung wegen pulmonaler Exazerbationen	161	3 (0,11)		161	5 (0,18)		0,79 [0,19; 3,23]; 0,737

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-55) sofern nicht anders indiziert.



Studie VX-661-108 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Morbidität							
<i>Symptomatik – Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^{d, e}</i>							
Atmungssystem	161	68,20 (17,51)	9,82 (16,79)	160	68,75 (18,29)	-2,35 (17,29)	10,82 [8,30; 13,33]; < 0,001 Hedges' g: 0,84 [0,61; 1,07]
Alter							
< 18 Jahre	21	81,22 (11,38)	3,44 (13,23)	24	82,29 (14,37)	-2,17 (15,67)	1,78 [-3,38; 6,94]; 0,472
≥ 18 Jahre	140	66,25 (17,47)	10,78 (17,09)	136	66,37 (17,91)	-2,38 (17,61)	12,30 [9,58; 15,03]; < 0,001 Hedges' g: 0,95 [0,70; 1,20]
Gesamt Interaktion							
gastrointestinale Symptome	161	84,20 (16,51)	-0,64 (14,35)	160	83,57 (17,13)	2,11 (12,17)	-2,57 [-4,77; -0,36]; 0,023 Hedges' g: -0,24 [-0,46; -0,02]
Gewichtsprobleme ^f	155	87,10 (24,73)	4,10 (21,60)	155	87,82 (21,78)	-0,43 (18,27)	3,58 [0,42; 6,74]; 0,026 Hedges' g: 0,245 [0,02; 0,47]
Morbidität							
<i>Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt)²</i>							
absolute Veränderung [mmol/l]	158	66,99 (26,81)	59,97 (29,03)	157	70,12 (25,73)	71,72 (25,25)	-9,287 [-11,824; -6,751]; < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
<i>Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised (CFQ-R)^{d, e}</i>							
körperliches Wohlbefinden	161	73,30 (22,31)	3,25 (18,38)	160	70,21 (23,01)	-4,29 (17,67)	6,76 [4,01; 9,50]; < 0,001 Hedges' g: 0,49 [0,26; 0,71]
Gefühlslage	161	82,00 (15,78)	1,16 (10,68)	160	80,23 (15,93)	-0,44 (12,21)	2,51 [0,84; 4,19]; 0,004 Hedges' g: 0,28 [0,06; 0,50]
Vitalität ^f	155	60,54 (17,72)	4,03 (19,31)	155	59,24 (19,91)	-4,27 (18,92)	7,86 [5,20; 10,53]; < 0,001 Hedges' g: 0,57 [0,34; 0,79]

² Daten aus dem Dossier



Studie VX14-661-108 Endpunktkategorie Endpunkt	TEZ/IVA + IVA + BSC			Placebo + BSC			TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert; Hedges' g; 0,29 [0,07; 0,51]
soziale Einschränkungen	161	69,93 (17,65)	3,62 (12,46)	161	67,42 (18,32)	-0,43 (11,82)	2,80 [1,04; 4,57]; 0,002 Hedges' g: 0,29 [0,07; 0,51]
Rollenfunktion ^f	155	83,92 (16,56)	0,48 (14,35)	155	82,98 (16,23)	-3,79 (14,82)	3,14 [0,81; 5,47]; 0,009 Hedges' g: 0,26 [0,04; 0,49]
Körperbild	161	82,88 (17,30)	4,14 (12,84)	161	84,13 (18,03)	-0,35 (12,61)	2,17 [0,48; 3,85]; 0,006 Hedges' g: 0,22 [0,00; 0,44]
Esstörungen	161	93,03 (14,48)	-0,62 (13,68)	160	93,37 (12,93)	-2,80 (13,17)	1,42 [-0,55; 3,38]; 0,156
Therapiebelastung	161	63,98 (21,79)	3,31 (15,66)	161	62,73 (21,78)	-1,22 (15,19)	2,86 [0,85; 4,87]; 0,007 Hedges' g: 0,24 [0,02; 0,46]
subjektive Gesundheits- einschätzung ^f	155	65,95 (20,56)	5,59 (15,11)	156	63,89 (21,37)	-3,01 (15,11)	8,93 [6,69; 11,16]; < 0,001 Hedges' g: 0,74 [0,51; 0,97]
Alter							
< 18 Jahre	15	67,41 (21,19)	5,19 (10,17)	19	73,68 (21,34)	1,85 (17,15)	-0,94 [-9,02; 7,14]; 0,804
≥ 18 Jahre	140	65,79 (20,56)	5,63 (15,57)	137	62,53 (21,09)	-3,65 (14,77)	10,28 [8,00; 12,56]; < 0,001 Hedges' g: 0,86 [0,62; 1,11]
Gesamt Interaktion							0,002
SF-12-v2^g							
körperlicher Summenscore (PCS) ^h	160	49,99 (7,78)	1,21 (6,49)	158	49,64 (7,21)	-1,28 (6,18)	2,40 [1,47; 3,33]; < 0,001 Hedges' g: 0,50 [0,27; 0,72]
Alter							
< 18 Jahre	21	53,27 (4,75)	0,57 (3,51)	23	53,86 (4,64)	0,30 (3,92)	-0,29 [-1,25; 0,67]; 0,518
≥ 18 Jahre	139	49,49 (8,04)	1,31 (6,83)	135	48,92 (7,34)	-1,55 (6,46)	2,91 [1,86; 3,95]; < 0,001 Hedges' g: 0,58 [0,34; 0,83]
Gesamt Interaktion							0,009
psychischer Summenscore (MCS) ^h	160	52,55 (7,09)	0,22 (6,53)	158	51,56 (8,98)	-0,77 (8,08)	1,35 [0,31; 2,38]; 0,011 Hedges' g: 0,25 [0,03; 0,47]



Table with 6 columns: Study ID, TEZ/IVA + IVA + BSC (N, %), Placebo + BSC (N, %), TEZ/IVA + IVA + BSC vs. Placebo + BSC (RR, p-value). Rows include Nebenwirkungen, UEs, SUEs, and Abbruch wegen UEs.

- a Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. In die Auswertung gehen Patientinnen und Patienten aus allen 6 Behandlungssequenzen mit dem Wert aus der jeweiligen Behandlungsperiode ein.
b Primärer Endpunkt der Studie VX14-661-108
c Berechnung des IQWiG; Ereignisrate (nE/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).
d Höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Symptomatik.
e Domänen zur Symptomatik, Kinder [12 bis 13 Jahre] und Jugendliche oder Erwachsene – gepoolt
f Domäne für Jugendliche oder Erwachsene; für Kinder [12 bis 13 Jahre] nicht vorgesehen
g Höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität bzw. Symptomatik; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil für Tezacaftor/Ivacaftor.
h Es liegen Daten zu 2 der insgesamt 8 Subskalen vor. Da nicht zu allen Subskalen Daten vorliegen, werden die 2 vorhandenen Subskalen nicht dargestellt.
i ohne Erfassung des PT „infektiöse pulmonale Exazerbationen“
j nicht sinnvoll berechenbar

Abkürzungen:

BSC: Best supportive Care; CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; FEV1: forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; IVA: Ivacaftor; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; nE: Anzahl Ereignisse; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF-12-v2: 12-Item Short Form Health Survey Version 2; 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 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.

ca. 200 bis 300 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 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.

Table with 2 columns: Bezeichnung der Therapie, Jahrestherapiekosten/Patient. Rows include Tezacaftor/Ivacaftor (76 603,85 €), Ivacaftor (98 277,75 €), Gesamt (174 881,60 €), Best-Supportive-Care (Patientenindividuell unterschiedlich).



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 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 (heterozygot 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-553)

Modul 1

(PDF 651.10 kB)

Modul 2

(PDF 516.31 kB)

Modul 3

(PDF 1.02 MB)

Modul 4

(PDF 5.40 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/564/>

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:

- Best Supportive Care

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 688,26 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 Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften 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-553*). 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 Ärzte/Ärztinnen im Mukoviszidose e.V. (AGAM und DGP)	21.10.2020
Prof. Rainald Fischer (Mukoviszidose-Zentrum München-West)	21.10.2020
Gesellschaft Pädiatrische Pneumologie - derzeit unvollständig - wird nachgereicht	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 B (F508del/RF)
Stellungnahme von	Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions-Mutation tragen (Anwendungsgebiet B), bezieht sich auf das Verfahren mit Vorgangsnummer 2020-07-01-D-553, nach Überschreitung des Schwellenwerts von 50 Mio. € Umsatz.</p> <p>Die Abenddosis der Kombinationstherapie Ivacaftor (in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor) wurde bereits im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens vom 01.09.2019 mit der Vorgangsnummer 2019-09-01-D-477, ebenfalls nach Überschreitung des Schwellenwerts von 50 Mio. € Umsatz, bewertet (1).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevanz der Daten über acht Wochen Behandlungsdauer:</p> <p>Eine Dauer von mindestens acht Wochen wird im vorliegenden Anwendungsgebiet B (Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktions-Mutation tragen) als ausreichende Studiendauer zur Bewertung des Zusatznutzens angesehen, da sie in der einzigen randomisierten Zulassungsstudie (VX14-661-108) als maximale Behandlungsdauer realisiert wurde und mithin die Grundlage der Zulassungsentscheidung der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) bildet.</p> <p>Daneben ist Vertex die Forderung des G-BA nach einer mindestens 24-wöchigen Studiendauer im Indikationsgebiet bekannt und wird prinzipiell auch anerkannt und, wo immer möglich, umgesetzt. In der hier vorliegenden</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA + IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit einer CFTR-Restfunktion (RF-Mutation) aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Studie der Phase III VX14-661-108 (nachfolgend Studie 108) vorgelegt.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte, 8-wöchige Behandlungsphase wurde für die Zulassung als ausreichend angesehen, um die Wirksamkeit bzw. das Wirkprofil von Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor zu zeigen und vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung unter Orphan-Kriterien, bei</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Situation, in der es möglich war, eine hoch wirksame, kausal wirkende Therapie einer speziellen Teilpopulation der Patienten mit CF erstmalig zur Verfügung stellen zu können, ist Vertex in Übereinstimmung mit der EMA zu dem Ergebnis gekommen, dass hier auch eine Behandlungsdauer von acht Wochen ausreichend ist. Dies auch vor dem Hintergrund der überzeugenden, den bisherigen, rein symptomatisch wirkenden Therapieoptionen deutlich überlegenen Wirksamkeit und der für homozygote Patienten mit einer F508del-Mutation vorliegenden Verträglichkeitsdaten über 24 Wochen im randomisierten Vergleich. Daher wurde Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) im Zulassungsverfahren auch ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in der Indikation für bezüglich F508del heterozygote Patienten mit Restfunktions-Mutation auf dem zweiten Allel (F508del/RF, d.h. in dem hier diskutierten Anwendungsgebiet B) bescheinigt. Auch das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung (2, 3) zu dem Schluss, die Ergebnisse der vorliegenden RCT über acht Wochen Behandlungsdauer ergänzend darzustellen.</p> <p>In Erweiterung dieser Evidenzbasis stehen die Daten der Verlängerungsstudie VX14-661-110 zur Verfügung, in der u.a. die Patienten der hier relevanten Studie VX14-661-108 weiter mit Ivacaftor (in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor) behandelt wurden bzw. darauf umgestellt wurden (für die Patienten, die am Ende der Studie VX14-661-108 mit Placebo behandelt worden waren). Die Ergebnisse dieser abgeschlossenen Verlängerungsstudie wurden bereits mit der Stellungnahme zum Nutzenbewertungsverfahren zu Ivacaftor (Vorgangsnummer 2019-09-01-D-477) vorgelegt. Im aktuellen Bewertungsverfahren sind die Daten nochmals entsprechend den Vorgaben der aktuellen Verfahrensordnung dargestellt worden. Sie umfassen Evidenz zu Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) über eine</p>	<p>welchen ein Zusatznutzen grundsätzlich als belegt gilt, herangezogen.</p> <p>Diese Studiendauer ist allerdings zur Beurteilung von Effekten auf patientenrelevante Endpunkte eines Arzneimittels, welches mittlerweile einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt, zu kurz, um eine valide Beurteilung des Zusatznutzens bei einer chronischen Erkrankung vornehmen zu können.</p> <p>Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine chronische Erkrankung ohne Heilungsoption mit progredientem Krankheitsverlauf und lebenslanger Therapiepflicht. Die Richtlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)¹ sieht für die Untersuchung eines klinischen Endpunkts in der vorliegenden Indikation eine Mindestdauer von 6 Monaten vor.</p> <p>Eine lediglich 8-wöchige Behandlungsphase trägt den patientenindividuellen Fluktuationen der klinischen Symptomatik, welche durch verschiedene Faktoren modifiziert werden können, nicht Rechnung. Auf Basis von Kurzzeitstudien können ferner keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzeiteffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. für pulmonale Exazerbationen und ihren Folgen oder für unerwünschte Ereignisse (UEs). Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit zystischer Fibrose eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Versterben.</p> <p>Im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose sind Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) für die</p>

¹ European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis [online]. 22.10.2009 [Zugriff: 02.10.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Gesamtbehandlungsdauer von mindestens 96 Wochen, bzw. für die Patienten, die bereits in VX14-661-108 Ivacaftor (in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor) erhalten hatten, über eine Behandlungsdauer von insgesamt 104 Wochen (Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse der Studie VX14-661-110 für Patienten im AWG B</p> <table border="1" data-bbox="219 651 1126 1321"> <thead> <tr> <th data-bbox="219 651 636 930">Studie VX14-661-110 Subgruppenanalyse ausschließlich der Patienten der RCT VX14-661-108</th> <th colspan="2" data-bbox="636 651 1126 930">Veränderung zu Woche 96 der Verlängerungsphase^a gegenüber Baseline^b N LS Mean [95%-KI] bzw. Anzahl Patienten mit Ereignis (%)</th> </tr> <tr> <th data-bbox="219 930 636 1038">Endpunkt</th> <th data-bbox="636 930 860 1038">Stratum Placebo → IVA (+TEZ/IVA)</th> <th data-bbox="860 930 1126 1038">Stratum IVA (+TEZ/IVA) → IVA (+TEZ/IVA)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="219 1038 636 1129">FEV₁% absolut, mittlere Änderung</td> <td data-bbox="636 1038 860 1129">N = 68 4,1 [2,2 ; 6,0]</td> <td data-bbox="860 1038 1126 1129">N = 67 7,5 [5,6 ; 9,4]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="219 1129 636 1220">FEV₁% relativ, mittlere Änderung</td> <td data-bbox="636 1129 860 1220">N = 68 7,9 [4,7 ; 11,1]</td> <td data-bbox="860 1129 1126 1220">N = 67 13,0 [9,7 ; 16,2]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="219 1220 636 1321">BMI, mittlere Änderung</td> <td data-bbox="636 1220 860 1321">N = 75 1,07 [0,59 ; 1,55]</td> <td data-bbox="860 1220 1126 1321">N = 68 1,05 [0,56 ; 1,55]</td> </tr> </tbody> </table>	Studie VX14-661-110 Subgruppenanalyse ausschließlich der Patienten der RCT VX14-661-108	Veränderung zu Woche 96 der Verlängerungsphase ^a gegenüber Baseline ^b N LS Mean [95%-KI] bzw. Anzahl Patienten mit Ereignis (%)		Endpunkt	Stratum Placebo → IVA (+TEZ/IVA)	Stratum IVA (+TEZ/IVA) → IVA (+TEZ/IVA)	FEV ₁ % absolut, mittlere Änderung	N = 68 4,1 [2,2 ; 6,0]	N = 67 7,5 [5,6 ; 9,4]	FEV ₁ % relativ, mittlere Änderung	N = 68 7,9 [4,7 ; 11,1]	N = 67 13,0 [9,7 ; 16,2]	BMI, mittlere Änderung	N = 75 1,07 [0,59 ; 1,55]	N = 68 1,05 [0,56 ; 1,55]	<p>Nutzenbewertung hier deshalb ungeeignet. Die Studie 108 kann vor diesem Hintergrund für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>Ergänzend wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse der 24-wöchigen RCT VX14-661-106 vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Studie VX14-661-106 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. In diese Studie wurden ausschließlich Patienten mit homozygoter F508del Mutation eingeschlossen. Demzufolge wird die Studie VX14-661-106 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch die supportive, laufende, offene einarmige Extensionsstudie der Phase III VX14-661-110 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.</p> <p>Diese einarmige Studie ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.</p> <p>Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>In der Gesamtschau ist für 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,</p>	
Studie VX14-661-110 Subgruppenanalyse ausschließlich der Patienten der RCT VX14-661-108	Veränderung zu Woche 96 der Verlängerungsphase ^a gegenüber Baseline ^b N LS Mean [95%-KI] bzw. Anzahl Patienten mit Ereignis (%)																
Endpunkt	Stratum Placebo → IVA (+TEZ/IVA)	Stratum IVA (+TEZ/IVA) → IVA (+TEZ/IVA)															
FEV ₁ % absolut, mittlere Änderung	N = 68 4,1 [2,2 ; 6,0]	N = 67 7,5 [5,6 ; 9,4]															
FEV ₁ % relativ, mittlere Änderung	N = 68 7,9 [4,7 ; 11,1]	N = 67 13,0 [9,7 ; 16,2]															
BMI, mittlere Änderung	N = 75 1,07 [0,59 ; 1,55]	N = 68 1,05 [0,56 ; 1,55]															

CFQ-R „Atmungssystem“, mittlere Änderung	N = 74 10,3 [7,4 ; 13,6]	N = 68 13,8 [10,3 ; 17,2]	L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T, für die Behandlung mit TEZ/IVA + IVA ein Zusatznutzen daher nicht belegt.
Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation ^c Ereignisrate/Jahr [95%-KI]	N = 81 40 (49,4) 0,44 [0,29 ; 0,66]	N = 78 28 (35,9) 0,22 [0,14 ; 0,35]	
Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger Hospitalisierung ^c : Ereignisrate/Jahr [95%-KI]	n = 81 12 (14,8) 0,07 [0,03 ; 0,18]	n = 78 9 (11,5) 0,05 [0,02 ; 0,13]	
Anzahl Patienten mit mind. einer pulmonalen Exazerbation mit notwendiger i.v. Antibiotikagabe ^c : Ereignisrate/Jahr [95%-KI]	n = 81 14 (17,3) 0,09 [0,04 ; 0,22]	n = 78 12 (15,4) 0,05 [0,02 ; 0,13]	
Quelle: Studienbericht der Studie VX14-661-110 (4)			
<p>Abkürzungen: IVA = Ivacaftor, TEZ/IVA = Tezacaftor/Ivacaftor, N = Anzahl, KI = Konfidenzintervall, FEV₁% = Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent, BMI = Body Mass Index, CFQ-R = Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised</p> <p>^a entspricht 104 Wochen Behandlung mit IVA (+TEZ/IVA) für Patienten, die IVA (+TEZ/IVA) in Behandlungsperiode 2 der Studie VX14-661-108 bekommen hatten (IVA (+TEZ/IVA) → IVA (+TEZ/IVA)) bzw. 96 Wochen Behandlung mit IVA (+TEZ/IVA) für die Patienten, die in Behandlungsperiode 2 der Studie VX14-661-108 Placebo erhielten (Placebo → IVA (+TEZ/IVA)).</p> <p>^b Baseline entspricht Baseline der Studie VX14-661-108</p> <p>^c Für diesen Endpunkt wird patientenindividuell die erreichte Gesamtdauer der Behandlung mit IVA (+TEZ/IVA) berücksichtigt und zwar: in den Studien VX14-661-108 und VX14-661-110 für Patienten im Stratum „IVA (+TEZ/IVA) → IVA (+TEZ/IVA)“ bzw. nur die Behandlungsdauer in der Studie VX14-661-110 für Patienten im Stratum „Placebo → IVA (+TEZ/IVA)“. Diese Dauer (pro Stratum akkumuliert) stellt die „time at risk“ für das Auftreten von pulmonalen</p>			

Exazerbationen dar, die den Berechnungen der Ereignisraten/Jahr zugrunde liegen.

Die Ergebnisse der Langzeitstudie zeigen eindrucksvoll, dass eine langfristige Behandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) noch zu weiteren Verbesserungen in der Lungenfunktion, im BMI und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt. Dies sind unmittelbar patientenrelevante Effekte. Hinzu kommen die über bis zu zwei Jahren stabilen Exazerbationsraten auf einem sehr niedrigen Niveau. Wobei dies sowohl generell für alle pulmonale Exazerbationen gilt als auch insbesondere für die schweren Exazerbationen, die entweder mit i.v. Antibiotika behandlungspflichtig sind oder zu Krankenhauseinweisungen führen. Das bedeutet, dass es auch bei längerer Behandlung nicht zu einem Anstieg der Exazerbationsraten kommt, was für die Prognose der Patienten besonders relevant ist. Darüber hinaus bestätigen die summarisch vorliegenden Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit das gute Sicherheitsprofil von Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor), das sich bereits in der Studie VX14-661-108 gezeigt hatte und das eine Verträglichkeit auf dem Niveau der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Placebo zuzüglich zur bestmöglichen symptomatischen Begleittherapie) zeigte (4).

Damit liegt nach Auffassung von Vertex wesentlich ergänzende Evidenz zur Wirksamkeit über mindestens zwei Jahre Behandlungsdauer vor. Die Aussagekraft der Studie ist höher als die einer einarmigen Verlängerungsstudie, da hier über 95 % der Studienpatienten der Studie VX14-661-108 weiterbehandelt wurden und es außer der Kohorte, die in der Verlängerungsstudie ihre bereits über acht Wochen erfolgte Therapie mit Ivacaftor (in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor) über nunmehr bis zu 104 Wochen fortsetzten, auch die zweite Kohorte der Patienten gab, die mit Beginn der Verlängerungsstudie erstmalig auf Ivacaftor (in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor) umgestellt wurden und darauf für 96 Wochen verblieben. Es ist damit aus der Studie möglich, zu sehen, wie sich die Umstellung auf Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) bei den Patienten auswirkt und wie der weitere Verlauf bezüglich der Behandlungseffekte für 96 Wochen für diese Patienten ist. Dies kann verglichen werden mit den Patienten, die

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ununterbrochen über bis zu 104 Wochen mit Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) behandelt werden.</p> <p>Durch den jeweiligen prä-post-Vergleich in beiden Kohorten (dargestellt in obiger Tabelle 1) und der Möglichkeit, diese Effekte zwischen den beiden Kohorten zu vergleichen – und dies konkret bei den Patienten der Zulassungsstudie VX14-661-108 mit der kürzeren Behandlungsdauer – stellt in der vorliegenden Situation eine gute Basis dar, Aussagen über die Wirksamkeit von Ivacaftor (in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor) im Anwendungsgebiet B über zwei Jahre ableiten zu können.</p> <p>Die Studie VX14-661-110 mit bis zu 104 Wochen Behandlungsdauer wurde in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht bewertet (2, 3).</p> <p>Vertex sieht jedoch übereinstimmend mit dem IQWiG die besondere Situation der vorliegenden Nutzenbewertung begründet in den seltenen Mutationen und der Betroffenheit auch von Kindern (2, 3). Aus diesen Gründen, sowie dem erstmaligen Vorliegen einer kausalen Therapie für die CF-Patienten im Anwendungsgebiet B, sieht Vertex die Verlängerungsstudie VX14-661-110 als eine wichtige Ergänzung an, um die Aussagesicherheit der Zulassungs-RCT VX14-661-108 mit acht Wochen Behandlungsdauer sehr deutlich zu erhöhen. Dadurch wird gezeigt, dass sich die überzeugenden Behandlungseffekte von Ivacaftor (in Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor), die sich bereits nach acht Wochen Behandlung gezeigt hatten, über einen patientenrelevanten Zeitraum von zwei Jahren bestätigen.</p> <p>Unterstützend werden zudem die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 herangezogen. Die Studie beinhaltet einen Vergleich von Tezacaftor/Ivacaftor (in Kombination mit Ivacaftor) gegenüber BSC über 24 Wochen in einer hinreichend ähnlichen Patientenpopulation. Die Möglichkeit der Übertragung der Evidenz orientiert sich dabei am Vorgehen beim Evidenztransfer von</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnissen einer erwachsenen auf eine pädiatrische Population (siehe folgender Abschnitt).</p> <p>Vertex bittet um zusätzliche Bewertung der Studienergebnisse der Verlängerungsstudie VX14-661-110 in Ergänzung zu den ebenfalls zu bewertenden Daten der RCT VX14-661-108 sowie der Ergebnisse der RCT VX14-661-106.</p>	
<p>Übertragbarkeit klinischer Studienergebnisse anderer CF-Mutationen auf das AWG B:</p> <p>Aufgrund der im Kontext der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung einer chronischen Erkrankung regelhaft geforderten Mindeststudiendauer von 24 Wochen wurde die 8-Wochen-Studie VX14-661-108 im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren (Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor nach Überschreitung der 50 Mio. € Grenze; Vorgangsnummer 2019-09-01-D-477) durch den G-BA als zu kurz eingestuft (1). Aus diesem Grund wurden im vorliegenden Dossier ergänzend die Ergebnisse der Studie VX14-661-106 berücksichtigt, in die Patienten eingeschlossen wurden, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation sind. Bei der Studie VX14-661-106 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie vom Evidenzlevel 1b, die einen direkten Vergleich zur BSC vorlegt, der für das Anwendungsgebiet B festgelegten zVT.</p> <p>Die Argumentation zur unterstützenden Bewertung der Ergebnisse der Studie VX14-661-106 orientiert sich am Vorgehen des Evidenztransfers von älteren hin zu pädiatrischen Populationen (5).</p> <p>Im Falle des vorliegenden Nutzendossiers betrifft dies, wie oben bereits genannt, CF-Patienten mit F508del-Mutation, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation (Anwendungsgebiet A) bzw. heterozygot bezüglich der</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine RF-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, wurde die 8-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Phase-III-Studie 108 vorgelegt.</p> <p>Diese 8-wöchige Studie (mit anschließendem Cross-Over) ist zu kurz für die Nutzenbewertung. Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>In der Gesamtschau ist für 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, für die Behandlung mit TEZ/IVA + IVA ein Zusatznutzen daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Restfunktions-Mutationen haben (Anwendungsgebiet B). Für eine Berücksichtigung der Ergebnisse analog eines Evidenztransfers wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Das Konzept der Vergleichbarkeit beruht dabei auf den Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="212 603 824 635">1. Der Wirkmechanismus muss identisch sein. <p>Der Wirkmechanismus von Tezacaftor/Ivacaftor plus Ivacaftor in CF-Patienten, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation bzw. heterozygot bezüglich der F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten Restfunktions-Mutationen haben, ist identisch. Tezacaftor erhöht die Anzahl der verfügbaren CFTR-Proteinkanäle in der Zellmembran; Ivacaftor verbessert die Funktion der in der Zellmembran verfügbaren CFTR-Proteinkanäle.</p> <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="212 954 1137 986">2. Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden. <p>Die Patienten in beiden Anwendungsgebieten haben die klinische Diagnose CF, unabhängig vom spezifisch vorliegenden Genotyp. Der natürliche Verlauf der CF ist bei diesen Patienten vergleichbar, da die zugrunde liegende CF-Erkrankung durch ein progressives Krankheitsbild gekennzeichnet ist und CF-Patienten in beiden Anwendungsgebieten vorzeitig versterben.</p> <p>Das klinische Bild bei Patienten mit einer F508del/RF-Mutation ist individuell sehr unterschiedlich und kann sich abhängig vom Mutationstyp erheblich in Schwere, zeitlichem Verlauf und Mortalität zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden (6, 7). So erfolgt die Krankheitsmanifestation bei Patienten, die mindestens eine RF-Mutation besitzen, häufig zwar später, dann jedoch nicht</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>notwendigerweise weniger schwerwiegend als bei Patienten mit einer homozygoten F508del Mutation (8).</p> <p>Auch wenn verschiedene Verlaufsformen von CF beobachtet werden, steht die pulmonale Manifestation generell im Vordergrund des Krankheitsbildes. Die progrediente pulmonale Insuffizienz hat eine geringere Lebenserwartung zur Folge (9); in den meisten Fällen ist die fortschreitende bzw. terminale Lungeninsuffizienz die Ursache für einen frühzeitigen Tod bei Patienten mit zystischer Fibrose (10). Die Vergleichbarkeit der beiden Patientenpopulationen ist insbesondere bzgl. der beiden patientenrelevanten Endpunkte FEV1% (661-108: TEZ/IVA: $61,8 \pm 14,9$; Placebo: $62,1 \pm 14,0$; 661-106: TEZ/IVA: $59,6 \pm 14,7$, Placebo: $60,4 \pm 15,7$) und CFQ-R Domäne „Atmungssystem“ (661-108: TEZ/IVA: $66,5 \pm 17,9$, Placebo: $67,8 \pm 17,5$; 661-106: TEZ/IVA: $70,1 \pm 16,8$, Placebo $69,9 \pm 16,6$) aus den beiden Zulassungsstudien erkennbar (siehe auch Tabelle 2).</p> <p>3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen übertragbar sein.</p> <p>Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit können von Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, mit Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF-Mutationen haben, übertragen werden.</p> <p>Die Gegenüberstellung der Effekte aus den Studien VX14-661-106 und VX14-661-108 auf Endpunktebene demonstriert die Ähnlichkeit der Effekte und Effektstärken. Die Effekte aus der Studie VX14-661-108 sind in der Regel größer als die der Studie VX14-661-106. Dies trifft sowohl dann zu, wenn man die Effekte zum selben Zeitpunkt vergleicht, also nach 8 Wochen Beobachtungsdauer, als auch dann, wenn man den Effekt aus Studie VX14-</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>661-108 nach einer Beobachtungsdauer von 8 Wochen mit dem aus Studie VX14-661-106 nach 24 Wochen vergleicht. Für die Änderung des FEV1% liegt die Mittelwertdifferenz in Studie VX14-661-108 innerhalb von 8 Wochen bei 6,8 [5,6; 8,0]; $p < 0,0001$. In Studie VX14-661-106 ist der Gruppenunterschied gegenüber BSC innerhalb von 24 Wochen zwar geringer, jedoch ebenfalls signifikant 4,0 [3,1; 4,8]; $p < 0,0001$. Die Reduktion der auf ein Jahr hochgerechneten Exazerbationsrate mit Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber BSC war mit 0,54 [0,26; 1,13] bzw. RR: 0,65 [0,48; 0,88] in den Studien VX14-661-108 und VX14-661-106 vergleichbar. Für die Änderung der Score-Werte der respiratorischen Domäne des CFQ-R zeigten sich signifikante Effekte für Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu BSC, die nach 8 Wochen in Studie VX14-661-108 stärker ausgeprägt waren (10,8 [8,3; 13,3]; $p < 0,0001$) als nach 24 Wochen in Studie VX14-661-106 (5,1 [3,2; 7,0]; $p < 0,0001$).</p> <p>In der Zusammenschau der Gegenüberstellung der Ergebnisse der pivotalen Studien, sowie der in der Roll-over Studie VX14-661-110 gezeigten Nachhaltigkeit der Effekte aus der Studie VX14-661-108 ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie VX14-661-106 auf das Anwendungsgebiet B möglich.</p> <p>Vertex bittet den G-BA im Rahmen dieser Stellungnahme darum, die Übertragbarkeit der Studie VX14-661-106 in AWG A (Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die homozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind), auf die Patienten in AWG B (Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter, die heterozygot bezüglich der F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine der von der Zulassung umfassten RF-Mutationen haben) zu berücksichtigen.</p>	
<p>Verwendung der Studie VX14-661-106 zur Ableitung des Zusatznutzens:</p> <p>Wie bereits erläutert, wurde die 24-wöchige Studie VX14-661-106 basierend auf den Kriterien eines Evidenztransfers zur unterstützenden Bewertung der</p>	<p>Ergänzend wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse der 24-wöchigen RCT VX14-661-106 vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Studie VX14-661-106 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. In diese Studie wurden</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisse genutzt und für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt. Das IQWiG hält in seiner Bewertung fest, dass lediglich die 8-wöchige Studie VX14-661-108 für die Ableitung des Zusatznutzens verwendet wurde und die Daten der Studie VX14-661-106 letztendlich nicht für die Ableitung des Zusatznutzens übertragen worden seien.</p> <p>Vertex möchte darauf hinweisen, dass auch die Studie VX 14-661-106 im Dossier, Modul 4B zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wird. Auf Seite 312 findet sich die entsprechende Textstelle:</p> <p>„Angesichts der übereinstimmenden zweckmäßigen Vergleichstherapien, der gleichen Auswahl patientenrelevanter Endpunkte, identischer Instrumente zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte, sowie identischer Operationalisierungen der Endpunkte wird der festgestellte Zusatznutzen gegenüber BSC in der Population der Studie VX14-661-106 bei der Bewertung des Zusatznutzens für die Population der heterozygoten Patienten mit einer RF-Mutation auf dem zweiten Allel berücksichtigt.“</p> <p>Das IQWiG sieht zwischen den Studienpopulationen der Studien VX14-661-108 (heterozygot F508del/RF) und VX14-661-106 (homozygot) Unterschiede in der Krankheitsausprägung. Vertex möchte darauf hinweisen, dass die Patienten aus medizinischer Sicht, insbesondere bezüglich der lungenbezogenen Manifestation der CF, durchaus vergleichbar sind, welches auch die Lungenfunktion (homozygot: 60% versus heterozygot F508del/RF: 62%) und Selbsteinschätzung der Patienten bezüglich Symptomatik zu Studienbeginn im CFQ-R Domäne „Atmungssystem“ (homozygot: 70 Punkte versus heterozygot F508del/RF: 67,2 Punkte auf einer Skala von 0-100) widerspiegeln (Tabelle 2).</p>	<p>ausschließlich Patienten mit homozygoter F508del Mutation eingeschlossen. Demzufolge wird die Studie VX14-661-106 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulationen VX14-661-108 und VX14-661-106 – Krankheitsspezifische Merkmale

Krankheitsspezifisches Merkmal	Studie VX14-661-108		Studie VX14-661-106	
	Periode 1 TEZ/IVA N=83	Periode 1 Placebo N=80	TEZ/IVA N=248	Placebo N=256
FEV ₁ %, Mittelwert ± SD [%]	61,8 ± 14,9	62,1 ± 14,0	59,6 ± 14,7	60,4 ± 15,7
BMI, Mittelwert ± SD [kg/m ²]	23,61 ± 4,63	24,56 ± 5,04	20,96 (2,95)	21,12 (2,88)
CFQ-R Domäne „Atmungssystem“ Mittelwert ± SD	66,5 ± 17,9	67,8 ± 17,5	70,1 (16,8)	69,9 (16,6)
Schweißchlorid-Konzentration, Mittelwert ± SD [mmol/l]	64,1 ± 28,9	70,7 ± 24,0	101,3 ± 10,9	100,5 ± 10,2
Inhalation von Antibiotika in Vortherapie	26 (31,3)	23 (28,8)	136 (54,8)	160 (62,5)
Inhalation von Bronchodilatoren in Vortherapie	74 (89,2)	71 (88,8)	221 (89,1)	234 (91,4)
Inhalation von hypertoner Kochsalzlösung in Vortherapie	43 (51,8)	39 (48,8)	126 (50,8)	133 (52,0)
Inhalation von Corticosteroiden in Vortherapie	50 (60,2)	45 (56,3)	139 (56,0)	162 (63,3)
Frühere Behandlung mit Azithromycin	32 (38,6)	38 (47,5)	135 (54,4)	141 (55,1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Kolonisation innerhalb von 2 Jahren vor Screening	52 (62,7)	48 (60,0)	185 (74,6)	182 (71,1)

BMI: *Body Mass Index*; CFQ-R: *Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised*; FEV₁ %: Anteil des forcierten Einsekundenvolumens am standardisierten Normalwert in Prozent; SD: Standardabweichung (*Standard Deviation*); TEZ/IVA: Tezacaftor/Ivacaftor

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vertex bittet um zusätzliche Berücksichtigung der Studienergebnisse der Studie VX14-661-106 in Ergänzung zu den ebenfalls zu bewertenden Daten der RCT VX14-661-108.</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 (11).</p> <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</p>	<p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%.</p>

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 (12). 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 (13, 14). 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 (15). Ein belegter Nutzen früherer gegenüber späterer Diagnose der CF ist die verbesserte Lungenfunktion (15). 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 Proteinfektes zähflüssige Sekrete, insbesondere in der Lunge, der Leber und der Bauchspeicheldrüse zu schweren Funktionsstörungen der Organe führen können (16).</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 % (17). Mit symptomatischen Behandlungsmethoden allein, d.h. ohne CFTR-Modulatoren wie Symkevi®, Kalydeco® und Orkambi®, beträgt der FEV₁%-Abfall bei CF-Patienten</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>typischerweise jedes Jahr 1-3 % (18). Die Verlangsamung des FEV₁%-Abfalls stellt ein wichtiges für die Patienten relevantes Therapieziel von CFTR-Modulatoren dar (19).</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 (20), gemäß einer anderen Arbeit beträgt das mediane Überleben bei solchen Patienten 5 Jahre (21). Der Wert von 30 % ist darüber hinaus ein wichtiges Kriterium der Listung zur Lungentransplantation (22).</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 (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).“ (23). 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 (10).</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</p>	

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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>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 (24) 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 (25).</p> <p>Das IQWiG legt jedoch der Dossier-Bewertung (26) 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</p>	<p><u>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.</u></p> <p>Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (15. August 2019) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen².</p>

² <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mukoviszidose e.V. (27), es wird dort keine Quelle dafür angegeben und diese Angabe erschien in den Registerberichten des Mukoviszidose e.V. zuletzt für das Berichtsjahr 2012 (23), 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 (28).</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 (28), 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 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 3 im Überblick für die</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. Aus den 12578 Allelen mit bekannten Mutationen haben 8384 Allele (68,98 %) eine F508del-Mutation und 274 Allele (2,25 %) eine der folgenden Mutationen 2789+5G→A, 3272-26A oder 3849+10kbC→T³. Da 2,25% ausschließlich 3 von den 14 Mutationen im CFTR-Gen in der Indikation entspricht, wird diese Angabe für die 14 zu berücksichtigenden Mutationen hochgerechnet. Hierzu werden Angaben aus einem französischen und einem amerikanischen Register berücksichtigt. Im amerikanischen Register beträgt der Anteil von 2789+5G→A, 3272-26A und 3849+10kbC→T an allen 14 Mutationen ca. 64,9 %⁴ und

³ Nährlich L, Burkhardt M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2018. 2019
https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf.

⁴ Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2018 annual data report

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Berichtsjahre 2012 bis 2018 (Veröffentlichungsdatum jeweils ein Jahr später, d.h. Intervall der Veröffentlichungen 2013 bis 2019) dargestellt:</p> <p>Tabelle 3: Patientenzahl des Mukoviszidose-Registers 2012 – 2018 (Patienten mit mindestens einmal jährlichem Kontakt zur CF-Einrichtung)</p> <table border="1" data-bbox="421 523 913 970"> <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: (28–30, 24, 31)</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 Berichtsjahr in einem Zentrum erschienen sind (von denen aber bekannt ist, dass sie nicht verstorben sind) (32). Die geringfügige Abweichung von 13 Patienten zwischen den im deutschen Registerbericht für das Jahr 2017, erschienen Ende November 2018, berichteten 6.106 Patienten (31) und den 6.119</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	<p>im französischen Register beträgt dieser Anteil ca. 60,3 %⁵. Basierend auf diesen Angaben ergeben sich 383 (= $8000 * 68,98 \% * 2,25 \% / 64,9 \% * 2$) bis 412(= $8000 * 68,98 \% * 2,25 \% / 60,3 \% * 2$) Patienten.</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Der Anteil der Patienten ab 12 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 73,1 %⁵ (280-301 Patienten). 3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,86 % ergeben sich 246-264 Patienten in der Zielpopulation. <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Anteilsspanne für 2789+5G→A, 3272-26A und 3849+10kbC→T an allen 14 Mutationen ist mit Unsicherheiten behaftet.</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																

⁵ French Cystic Fibrosis Registry. Annual data report 2016, 03.2018.

Stellungnehmer: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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>Vorgeschlagene Änderung: 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. 27 S. 28 S. 30 S. 31	<p>Anmerkung: Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene in der Studie VX14-661-108 als „potenziell hoch verzerrt“:</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene in der Studie VX14-661-108 wird als „potenziell hoch verzerrt“ bewertet. Dies geschieht unter Hinweis auf die Beurteilung des Carry-Over-Effektes, der Analysepopulationen pro Behandlungsperiode und der Erzeugungsmethode der Randomisierungs-Sequenz.</p> <p>In Bezug auf die Beurteilung eines möglichen Carry-Over-Effektes – so die Einschätzung des IQWiG – ist es „problematisch, dass der pU über verschiedene Sequenzen aggregierte Daten zusammenfügt und somit nicht die gleichen Patientinnen oder Patienten in die Analyse eingehen“ und „insgesamt ... jedoch Informationen zu Baselinecharakteristika [fehlen]“. Es trifft zwar zu, dass im Rahmen des Studienberichts bestimmte Auswertungen zur Beschreibung der Behandlungssequenz-Gruppen nicht enthalten sind. Jedoch ist diese Studie von vornherein so gestaltet worden, dass auf der Basis einer sehr langen wash-out-Periode zwischen den beiden Behandlungsperioden einige dieser für Cross-Over-Designs üblichen deskriptiven Analysen mit hoher Plausibilität als nicht erforderlich angesehen worden waren. Dies wurde bereits im Studienprotokoll</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine RF-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, wurde die 8-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Phase-III-Studie 108 vorgelegt.</p> <p>Diese 8-wöchige Studie (mit anschließendem Cross-Over) ist zu kurz für die Nutzenbewertung. Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p>

und im Statistical Analysis Plan so geplant. Dies bezieht sich bspw. darauf, dass für die Auswertungen der Studie in den entsprechenden Modellen kein Carry-Over Effekt zu berücksichtigen ist.

Das CHMP hatte im Bewertungsprozess dazu eine Nachfrage gestellt (*Question 181* innerhalb des „*Day 120 Assessment Reports*“) und in Beantwortung dieser Frage hat Vertex zusätzliche Analysen zu den Perioden-spezifischen Baseline-Werten für FEV₁%, CFQ-R „Atmungssystem“ und Schweißchlorid-Konzentration vorgelegt (33).

Darstellung der Perioden-Baseline-Werte (Tabelle 4)

In Tabelle 4 sind zunächst die deskriptiven Daten zu den Perioden-Baseline-Werten dargestellt. Patienten, die in der ersten Behandlungsperiode Tezacaftor/Ivacaftor erhielten, hatten in beiden Behandlungsperioden ähnliche Durchschnittswerte für FEV₁%, CFQ-R „Atmungssystem“ und Schweißchlorid-Konzentration.

Tabelle 4: Perioden-Baseline-Werte für FEV₁%, CFQ-R „Atmungssystem“ und Schweißchlorid-Konzentration (FAS)

Period 1 Treatment	Period Baseline	N	Standard		Median	Minimum	Maximum
			Mean	Deviation			
FEV₁%							
IVA	P1	77	63.0	14.76	63.18	34.97	92.19
	P2	77	63.1	14.44	63.33	35.12	92.19
Placebo	P1	74	61.7	14.37	60.93	35.06	93.47
	P2	74	61.4	14.92	61.00	35.06	92.28
TEZ/IVA	P1	76	61.4	14.60	60.89	34.59	91.40
	P2	76	61.8	14.02	60.81	31.92	89.36

			61.0					
			2					
			CFQ-R "Atmungssystem" (Punkte)					
IVA	P1	79	70.8	17.03	72.22	16.67	100.00	
	P2	79	4	19.37	77.78	16.67	100.00	
			70.4					
			7					
Placebo	P1	75	67.8	17.48	72.22	16.67	94.44	
	P2	75	7	19.40	72.22	22.22	100.00	
			69.6					
			7					
TEZ/IVA	P1	80	66.8	17.84	66.67	16.67	100.00	
	P2	80	1	19.39	72.22	11.11	100.00	
			67.1					
			7					
			Schweißchlorid-Konzentration (mmol/l)					
IVA	P1	71	74.8	23.31	81.00	13.50	106.00	
	P2	71	2	25.33	78.00	14.00	117.50	
			74.2					
			5					
Placebo	P1	67	70.6	23.23	74.00	19.00	135.00	
	P2	67	4	20.75	71.00	21.00	118.50	
			70.0					
			1					
TEZ/IVA	P1	76	64.5	28.47	65.75	12.50	119.00	
	P2	76	1	29.53	66.75	13.00	112.00	
			65.5					
			7					
Anmerkung: Nur Patienten mit Baseline-Werten für beide Behandlungsperioden ausgewertet.								

Intraindividuelle Vergleiche der Perioden-Baseline-Werte

Vergleiche der intraindividuellen Baseline-Werte beider Behandlungsperioden für FEV₁%, CFQ-R „Atmungssystem“ und Schweißchlorid-Konzentration wurden mittels gepaarter t-Tests statistisch geprüft (siehe Tabelle 5). Dieser Vergleich zeigt, dass die dargestellten mittleren intraindividuellen Differenzen zwischen den Baseline-Werten für FEV₁%, CFQ-R „Atmungssystem“ und Schweißchlorid-Konzentration konsistent für alle Behandlungen vernachlässigbar waren und gegen das Vorliegen eines Carry-Over-Effekts in der Studie VX14-661-108 sprechen.

Basierend auf diesen Analysen kann ausgeschlossen werden, dass in der Studie VX14-661-108 Carry-Over-Effekte die Studienergebnisse verzerrt haben könnten.

Tabelle 5: Intraindividueller Vergleich der Perioden-Baseline-Werte für FEV₁%, CFQ-R „Atmungssystem“ und Schweißchlorid-Konzentration (FAS)

Period 1 Treatment	N	Mean Difference in Period 1 and Period 2 Baseline	P Value	95% CI Lower Bound	95% CI Upper Bound
FEV₁%					
IVA	77	-0.06	0.9298	-1.32	1.20
Placebo	74	0.29	0.6888	-1.16	1.74
TEZ/IVA	76	0.46	0.3964	-0.61	1.53
CFQ-R „Atmungssystem“ (Punkte)					
IVA	79	0.37	0.8289	-3.05	3.80
Placebo	75	-1.79	0.3591	-5.66	2.08
TEZ/IVA	80	-0.37	0.8308	-3.79	3.05

Schweißchlorid-Konzentration (mmol/l)					
IVA	71	0.57	0.6119	-1.66	2.80
Placebo	67	0.63	0.6858	-2.45	3.71
TEZ/IVA	76	-1.06	0.3426	-3.27	1.15

Zu den Perioden-spezifischen Patientenkollektiven (jeweils *Safety Set* und *Full Analysis Set* (FAS)) liegt im Studienbericht der Studie VX14-661-108 eine Tabelle vor, die detailliert auf die evtl. Abbrüche einer Behandlungsperiode oder der Studie insgesamt (und ihre Gründe) eingeht (34). Diese Information, die im klinischen Studienbericht (*Clinical Study Report*, CSR) der Studie VX14-661-108 enthalten ist, sollte die Unsicherheiten zu Ausschlussgründen von Behandlungsperiode 2 auszuräumen gestatten.

Vorgeschlagene Änderung:

Die genannten Punkte, die dazu führten, dass die Studie VX14-661-108 auf Endpunktebene laut IQWiG-Einschätzung als "potenziell hoch verzerrt" bewertet wurde, sollten nach der Sichtung der dargestellten Informationen (Vergleichbarkeit der Perioden-Baseline-Werte) bzw. der noch einmal hervorgehobenen, bereits enthaltenen Informationen (Drop-out Rate und –Gründe je Periode und Behandlung sowie Erzeuger der Randomisierungs-Sequenz) überprüft werden.

Im Ergebnis sollte die Studie VX14-661-108 auf Endpunktebene als mit niedrigem Verzerrungspotential behaftet eingestuft werden.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss 2020. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf 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 (heterozygot bzgl. F508del)). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6374/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-477_TrG.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Nutzenbewertung Wirkstoff Ivacaftor (Kombination mit Tezacaftor/Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508delMutation, heterozygot), 28.11.2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3269/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ivacaftor-D-477.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Nutzenbewertung Wirkstoff Tezacaftor/Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508delMutation, heterozygot), 29.09.2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3814/2020-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Tezacaftor-Ivacaftor_D-553.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
4. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2019. Clinical Study Report. Study VX14-661-110. A Phase 3, Open-label, Rollover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Long-term Treatment With VX-661 in Combination With Ivacaftor in Subjects Aged 12 Years and Older With Cystic Fibrosis, Homozygous or Heterozygous for the F508del-CFTR Mutation.
5. European Medicines Agency 2018. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
6. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML 2003. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*; 361(9370):1671–6.
7. McKone EF, Goss CH, Aitken ML 2006. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest*; 130(5):1441–7.
8. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Jr., Cassiman JJ, Kerem E, Durie P et al. 2008. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*; 7(3):179–96.
9. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC 2001. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *American journal of epidemiology*; 153(4):345–52.
10. O'Sullivan BP, Freedman SD 2009. Cystic fibrosis. *Lancet*; 373(9678):1891–904.
11. 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.

12. Barreiro TJ, Perillo I 2004. An approach to interpreting spirometry. *Am Fam Physician*; 69(5):1107–14.
13. Corey M 2007. Power considerations for studies of lung function in cystic fibrosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*; 4(4):334–7.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Sens B, Stern M 2013. Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/bereichsbaende/qualitaets_sicherung_mukoviszidose_2012.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
24. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J 2019. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/bereichsbaende/berichtsband_2018.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
25. 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/bereichsbaende/patientenberichtsband_2020.pdf abgerufen am: 13.10.2020.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Nutzenbewertung Wirkstoff Tezacaftor/Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del/Mutation, 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.

27. Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose. 2020. Was ist Mukoviszidose? Informationen und Hintergrundinfos. Verfügbar unter: <https://www.muko.info/> abgerufen am: 13.10.2020.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Ltd. 2018. Responses to Day 120 List of Questions, CHMP Question 181.
34. Vertex Pharmaceuticals Inc. 2017. Clinical Study Report, Protocol VX14-661-108, Version 1.0, 09.06.2017 - Table 14.1.1.

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:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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</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 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.“</p>
<p>Besseres Wechselwirkungsprofil⁵</p>	
<p>Deutlich weniger Nebenwirkungen als Orkambi vor allem in VX16-661-114² und im Real-Life Setting bei zirka 80-90 Patienten in Essen</p>	
<p>12 Patienten in der Studie VX16-661-114² in Essen , die vorher Orkambi wegen respiratorischer NW die Therapie mit Orkambi abbrechen, sind mit Symkevi viel besser zurecht gekommen und haben vor allem in der Lungenfunktion, Lebensqualität und Exazerbationsrate profitiert.</p>	
<p>Langzeitbeobachtung im Rahmen der Studie VX16-661-110,</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
26 Patienten in der Universitätsmedizin Essen haben deutlich davon vor allem in Rate der Hospitalisierung und Exazerbation profitiert	
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>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>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der indirekte theoretische Vergleich bietet nicht die wahre Abbildung/Vergleich der beiden Präparate, die wir im klinischen Alltag bei unseren Patienten wahrnehmen.	

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)
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>	<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 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.“</p>
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>	<p>Tezacaftor/Ivacaftor weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine RF-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, wurde die 8-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Phase-III-Studie 108 vorgelegt.</p> <p>Diese 8-wöchige Studie (mit anschließendem Cross-Over) ist zu kurz für die Nutzenbewertung. Somit wurde für diese Patientenpopulation</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>seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>In der Gesamtschau ist für 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, für die Behandlung mit TEZ/IVA + IVA ein Zusatznutzen daher nicht belegt.</p>
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>	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)
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 + Ivacaftor im Vergleich zu Lumacaftor/Ivacaftor, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
Seite 6 D-552	Es liegt keine Vergleichbarkeit der Studien vor und es liegt ein Verzerrungspotential vor.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

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 der 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</p>	<p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%.</p>

Stellungnehmer: Dr. Carsten Schwarz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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>Aus diesem Grund ist es prinzipiell von Wichtigkeit bei Therapiestudien diesen Endpunkt zu berücksichtigen, was dazu führt, dass die meisten Studien bei CF die FEV1 als primären Endpunkt wählen (4,5).</p>	
<p>Bezogen auf 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>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>2. Interaktion</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Dr. Carsten Schwarz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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 Orlambi, 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>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,</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 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.“</p> <p>Tezacaftor/Ivacaftor weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.</p>

Stellungnehmer: Dr. Carsten Schwarz

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rollenfunktion, Körperbild und Therapiebelastung ein statistisch signifikanter Unterschied. Zusätzlich konnte unter der Therapie mit Symkevi mit Kalydeco eine statistisch 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, kann 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>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine RF-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, wurde die 8-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Phase-III-Studie 108 vorgelegt.</p> <p>Diese 8-wöchige Studie (mit anschließendem Cross-Over) ist zu kurz für die Nutzenbewertung. Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>In der Gesamtschau ist für 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, für die Behandlung mit TEZ/IVA + IVA ein Zusatznutzen daher nicht belegt.</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>	

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>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</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)
	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.	

Literaturverzeichnis

- (1) Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation 2017 annual data report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2018 <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
- (2) ECFSPR Annual Report 2016, Orenti A, Zolin A, Naehrlich L, van Rens J et al, 2018.
- (3) Sanders, D.B., et al., Return of FEV1 after pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. *Pediatr 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 Jahr 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, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>Nutzenbewertung D-553: Hier ist es leider zu unethischen Einschätzungen der Studienanforderungen an die Studie zu den</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA + IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit</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>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 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>einer CFTR-Restfunktion (RF-Mutation) aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Studie der Phase III VX14-661-108 (nachfolgend Studie 108) vorgelegt.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte, 8-wöchige Behandlungsphase wurde für die Zulassung als ausreichend angesehen, um die Wirksamkeit bzw. das Wirkprofil von Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor zu zeigen und vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung unter Orphan-Kriterien, bei welchen ein Zusatznutzen grundsätzlich als belegt gilt, herangezogen.</p> <p>Diese Studiendauer ist allerdings zur Beurteilung von Effekten auf patientenrelevante Endpunkte eines Arzneimittels, welches mittlerweile einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt, zu kurz, um eine valide Beurteilung des Zusatznutzens bei einer chronischen Erkrankung vornehmen zu können.</p> <p>Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine chronische Erkrankung ohne Heilungsoption mit progredientem Krankheitsverlauf und lebenslanger Therapiepflicht. Die Richtlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)¹ sieht für die Untersuchung eines klinischen Endpunkts in der vorliegenden Indikation eine Mindestdauer von 6 Monaten vor.</p> <p>Eine lediglich 8-wöchige Behandlungsphase trägt den patientenindividuellen Fluktuationen der klinischen Symptomatik, welche durch verschiedene Faktoren modifiziert werden können, nicht</p>

¹ European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis [online]. 22.10.2009 [Zugriff: 02.10.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf.

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Rechnung. Auf Basis von Kurzzeitstudien können ferner keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzeiteffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. für pulmonale Exazerbationen und ihren Folgen oder für unerwünschte Ereignisse (UEs). Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit zystischer Fibrose eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Versterben.</p> <p>Im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose sind Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) für die Nutzenbewertung hier deshalb ungeeignet. Die Studie 108 kann vor diesem Hintergrund für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>Ergänzend wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse der 24-wöchigen RCT VX14-661-106 vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Studie VX14-661-106 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. In diese Studie wurden ausschließlich Patienten mit homozygoter F508del Mutation eingeschlossen. Demzufolge wird die Studie VX14-661-106 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch die supportive, laufende, offene einarmige Extensionsstudie der Phase III VX14-661-110 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.</p> <p>Diese einarmige Studie ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.</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>Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>In der Gesamtschau ist für 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, für die Behandlung mit TEZ/IVA + IVA ein Zusatznutzen daher nicht belegt.</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:

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>	<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 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.“</p> <p>Tezacaftor/Ivacaftor weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine RF-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, wurde die 8-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Phase-III-Studie 108 vorgelegt.</p> <p>Diese 8-wöchige Studie (mit anschließendem Cross-Over) ist zu kurz für die Nutzenbewertung. Somit wurde für diese Patientenpopulation</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>seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>In der Gesamtschau ist für 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, für die Behandlung mit TEZ/IVA + IVA ein Zusatznutzen daher nicht belegt.</p>
	<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/lvacaftor ein erheblicher Zusatznutzen im Vergleich zu BSC (siehe zweite Literaturstelle)</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</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 der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie

Datum	12.10.2020
Stellungnahme zu	Tezacaftor/Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation, heterozygot)
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 wurde verfasst zur Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) bei Kindern ab 12 Jahren und Erwachsenen die heterozygot für die F508del-Mutation im Cystic-Fibrosis- Transmembrane-Conductance-Regulator(CFTR)-Gen sind. Die Patientinnen und Patienten weisen auf dem 2. Allel eine der folgenden Mutationen auf: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272- 26A→G und 3849+10kbC→T. Die Bewertung von Tezacaftor/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>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Jutta Hammermann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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 über einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen hierzu wünschenswert wären.</p> <p>Leider ist dies anhand der Seltenheit der ZweitMutationen, welche in dieser Studie zugelassen waren schwierig. Rein klinisch sind die Effekte der Modulator-Therapie nach den Erfahrungen der letzten Jahre durchaus innerhalb der ersten Behandlungswochen sichtbar.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Durch das Verständnis pathophysiologischer Grundmechanismen und Wirkungsweisen von Ivacaftor und Tezacaftor und der mittlerweile langjährigen Therapieerfahrungen mit Ivacaftor ist grundsätzlich nicht von einem Wirkverlust auszugehen, nichtsdestotrotz ist aber natürlich ein engmaschiges und kritisches Monitoring der Therapie notwendig.</p>	<p>Auch diese Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Bewertung wird herausgearbeitet, dass die positiven Effekte von Tezakaftor/Ivakaftor in der Subgruppe der Patienten > 18 Jahre größer waren, als bei den unter 18jährigen. Dies lässt sich durch die schwerere Morbidität dieser Patientengruppe zu Beginn der Therapie erklären, bedeutet jedoch nicht, dass die Therapie bei Patienten unter 18 Jahren keine Wirkung hat. Hier ist durch den präventiven Effekt am CFTR-Kanal von einer Verlangsamung der Progredienz auszugehen, die mittels Studien-Endpunkten weder in Studien von 8 Wochen-, noch in Studien von 24 Wochen meßbar ist. Für die Patienten selber stellt dieser Effekt jedoch auf die Lebensdauer gesehen einen wichtigen Einflussfaktor dar. Dieser Hintergrund erklärt auch, warum Pseudomonas-besiedelte Patienten einen größeren meßbaren Benefit in der Kurzzeit-Studie hatten als Pseudomonas negative Patienten.</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 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.“</p> <p>Tezacaftor/Ivacaftor weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine RF-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, wurde die 8-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Phase-III-Studie 108 vorgelegt.</p> <p>Diese 8-wöchige Studie (mit anschließendem Cross-Over) ist zu kurz für die Nutzenbewertung. Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>In der Gesamtschau ist für 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, für die Behandlung mit TEZ/IVA + IVA ein Zusatznutzen daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Dr. med. Jutta Hammermann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die für die Therapie mit Tezacaftor/Ivacaftor zugelassenen Mutationen werden derzeit durch keinen anderen Modulator abgedeckt. So dass diese Therapie die einzig derzeit verfügbare darstellt. Auch wenn seit der Zulassung keine weiteren kontrollierten Studiendaten mehr erhoben wurden, so ist der Effekt der Stabilisierung des Krankheitsverlaufes nicht zu unterschätzen und im klinischen Alltag nachvollziehbar. Ein Vorteil gegenüber BCT ist daher meiner Meinung nach gegeben. Diese Effekte sind langfristig schwierig darstellbar, da Placebo-Kontrollierte Studien nach Zulassung bei niedriger Patientenzahl schwer durchführt sind. Anhand von Registerdaten ist zwar eine Verlaufsbeobachtung vor Beginn der Therapie und unter Therapie möglich, hier müsste aber auch die grundsätzliche Krankheitsprogredienz mit berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Die Therapiekosten für Tezacaftor/Ivacaftor sind hoch, allerdings können durch die frühzeitige Anwendung Therapiekosten in anderen Bereichen der CF-Therapie, welche sich mit fortschreitendem Krankheitsprogress ergeben eingespart werden und die Teilhabe am täglichen Leben und Erwerbsfähigkeit der Patienten wird verbessert und länger erhalten.</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>Zusammenfassung:</p> <p>Eine kritische Diskussion der Studiendaten durch das IQWiG ist nachvollziehbar, nichts desto trotz muss ich der abschließenden Bewertung „Zusatznutzen nicht belegt“ widersprechen. Die klinischen Verbesserungen durch den Einsatz von Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten mit den genannten compound-heterozygoten Mutations-Kombinationen muss vor allem in der Stabilisierung der pulmonale Situation, Gewichtsstabilität und der verbesserten Lebensqualität gesehen werden, welche langfristig eine Auswirkung auf die Teilhabe am sozialen Leben und die Lebenserwartung erwarten lassen.</p> <p>Ich empfehle dem GBA auch im Namen der GPP der Dossierbewertung des IQWiG nicht zu folgen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Jutta Hammermann

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 S.13	<p>Anmerkung:</p> <p>Der auch im Verlauf des Dossiers immer wieder bemängelte kurze Studienzeitraum von 8 Wochen ist nachvollziehbar, nichts desto trotz ist eine Übertragung der Daten auf einen längeren Zeitraum zu erwarten mit zusätzlichen Effekten, was die Verlangsamung des Krankheitsprogresses betrifft.</p> <p>Die Übertragbarkeit von Studienergebnissen aus der VX14-661-106-Studie wird angezweifelt, aufgrund der im Durchschnitt schwereren Krankheitsverläufe bei F508del-homozygoten Patienten. Ein grundsätzlich leichter Krankheitsverlauf kann aber bei Compound-heterozygoten Patienten nicht vorausgesetzt werden, sondern hängt sowohl von der einzelnen Zweimutation, als auch von anderen individuellen Faktoren ab.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Studienergebnisse sollten trotz der kurzen Studienzeit bewertet werden, eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von homozygoten Patienten erscheint (eingeschränkt) möglich.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA + IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit einer CFTR-Restfunktion (RF-Mutation) aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Studie der Phase III VX14-661-108 (nachfolgend Studie 108) vorgelegt.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte, 8-wöchige Behandlungsphase wurde für die Zulassung als ausreichend angesehen, um die Wirksamkeit bzw. das Wirkprofil von Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor zu zeigen und vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung unter Orphan-Kriterien, bei welchen ein Zusatznutzen grundsätzlich als belegt gilt, herangezogen.</p> <p>Diese Studiendauer ist allerdings zur Beurteilung von Effekten auf patientenrelevante Endpunkte eines Arzneimittels, welches mittlerweile einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt, zu kurz, um eine valide Beurteilung des Zusatznutzens bei einer chronischen Erkrankung vornehmen zu können.</p> <p>Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine chronische Erkrankung ohne Heilungsoption mit progredientem Krankheitsverlauf und lebenslanger Therapiepflicht. Die Richtlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Jutta Hammermann

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>(EMA)¹ sieht für die Untersuchung eines klinischen Endpunkts in der vorliegenden Indikation eine Mindestdauer von 6 Monaten vor.</p> <p>Eine lediglich 8-wöchige Behandlungsphase trägt den patientenindividuellen Fluktuationen der klinischen Symptomatik, welche durch verschiedene Faktoren modifiziert werden können, nicht Rechnung. Auf Basis von Kurzzeitstudien können ferner keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzzeiteffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. für pulmonale Exazerbationen und ihren Folgen oder für unerwünschte Ereignisse (UEs). Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit zystischer Fibrose eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Versterben.</p> <p>Im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose sind Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) für die Nutzenbewertung hier deshalb ungeeignet. Die Studie 108 kann vor diesem Hintergrund für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>Ergänzend wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse der 24-wöchigen RCT VX14-661-106 vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Studie VX14-661-106 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. In diese Studie wurden ausschließlich Patienten mit homozygoter F508del Mutation eingeschlossen. Demzufolge wird die Studie VX14-661-106 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p>

¹ European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis [online]. 22.10.2009 [Zugriff: 02.10.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Jutta Hammermann

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>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch die supportive, laufende, offene einarmige Extensionsstudie der Phase III VX14-661-110 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.</p> <p>Diese einarmige Studie ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.</p> <p>Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>In der Gesamtschau ist für 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, für die Behandlung mit TEZ/IVA + IVA ein Zusatznutzen daher nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Jutta Hammermann

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.6	<p>Anmerkung:</p> <p>Auch wenn die symptomorientierten positiven Unterschiede bezüglich pulmonale Exazerbationen, Gewichtsentwicklung und -stabilität, sowie der verschiedenen Faktoren der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vom IQWiG als nicht signifikant eingeschätzt werden sind sie klinisch im Einzelfall von großer Relevanz.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Positive Bewertung der Vorteile von Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu BCT</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

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“

5.6 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>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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 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 einem 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>Für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA + IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit einer CFTR-Restfunktion (RF-Mutation) aufweisen, wurde seitens des</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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 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</p>	<p>pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Studie der Phase III VX14-661-108 (nachfolgend Studie 108) vorgelegt.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte, 8-wöchige Behandlungsphase wurde für die Zulassung als ausreichend angesehen, um die Wirksamkeit bzw. das Wirkprofil von Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor zu zeigen und vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung unter Orphan-Kriterien, bei welchen ein Zusatznutzen grundsätzlich als belegt gilt, herangezogen.</p> <p>Diese Studiendauer ist allerdings zur Beurteilung von Effekten auf patientenrelevante Endpunkte eines Arzneimittels, welches mittlerweile einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt, zu kurz, um eine valide Beurteilung des Zusatznutzens bei einer chronischen Erkrankung vornehmen zu können.</p> <p>Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine chronische Erkrankung ohne Heilungsoption mit progredientem Krankheitsverlauf und lebenslanger Therapiepflicht. Die Richtlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)¹ sieht für die Untersuchung eines klinischen Endpunkts in der vorliegenden Indikation eine Mindestdauer von 6 Monaten vor.</p> <p>Eine lediglich 8-wöchige Behandlungsphase trägt den patientenindividuellen Fluktuationen der klinischen Symptomatik, welche durch verschiedene Faktoren modifiziert werden können, nicht Rechnung. Auf Basis von Kurzeitstudien können ferner keine Aussagen</p>

¹ European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis [online]. 22.10.2009 [Zugriff: 02.10.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 sein 2. Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden 3. 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 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 sinnhaft dar.</p>	<p>dazu getroffen werden, ob Kurzeiteffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. für pulmonale Exazerbationen und ihren Folgen oder für unerwünschte Ereignisse (UEs). Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit zystischer Fibrose eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Versterben.</p> <p>Im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose sind Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) für die Nutzenbewertung hier deshalb ungeeignet. Die Studie 108 kann vor diesem Hintergrund für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>Ergänzend wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse der 24-wöchigen RCT VX14-661-106 vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Studie VX14-661-106 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. In diese Studie wurden ausschließlich Patienten mit homozygoter F508del Mutation eingeschlossen. Demzufolge wird die Studie VX14-661-106 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch die supportive, laufende, offene einarmige Extensionsstudie der Phase III VX14-661-110 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.</p> <p>Diese einarmige Studie ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.</p>

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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>Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>In der Gesamtschau ist für 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, für die Behandlung mit TEZ/IVA + IVA ein Zusatznutzen daher nicht belegt.</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 kardiopulmonale 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>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</p>	<p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%.</p>

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lungenfunktionsumfangs 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 verlaufsbegleitender 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><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 Patienten berichtet, die im Berichtsjahr 2018 wenigstens einmalig dokumentiert wurden und für die auch eine Einwilligungserklärung vorliegt.</p>	<p><u>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.</u></p> <p>Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (15. August 2019) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:</p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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 ausgegangen².</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. Aus den 12578 Allelen mit bekannten Mutationen haben 8384 Allele (68,98 %) eine F508del-Mutation und 274 Allele (2,25 %) eine der folgenden Mutationen 2789+5G→A, 3272-26A oder 3849+10kbC→T³. Da 2,25% ausschließlich 3 von den 14 Mutationen im CFTR-Gen in der Indikation entspricht, wird diese Angabe für die 14 zu berücksichtigenden Mutationen hochgerechnet. Hierzu werden Angaben aus einem französischem und einem amerikanischen Register berücksichtigt. Im amerikanischen Register beträgt der Anteil von 2789+5G→A, 3272-26A und 3849+10kbC→T an allen

² <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

³ 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.

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>14 Mutationen ca. 64,9 %⁴ und im französischen Register beträgt dieser Anteil ca. 60,3 %⁵. Basierend auf diesen Angaben ergeben sich 383 (= $8000 * 68,98 \% * 2,25 \% / 64,9 \% * 2$) bis 412(= $8000 * 68,98 \% * 2,25 \% / 60,3 \% * 2$) Patienten.</p> <ol style="list-style-type: none">2. Der Anteil der Patienten ab 12 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 73,1 %⁵ (280-301 Patienten).3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,86 % ergeben sich 246-264 Patienten in der Zielpopulation. <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene Anteilsspanne für 2789+5G→A, 3272-26A und 3849+10kbC→T an allen 14 Mutationen ist mit Unsicherheiten behaftet.</p>

⁴ Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2018 annual data report

⁵ French Cystic Fibrosis Registry. Annual data report 2016, 03.2018.

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:	

5.7 Stellungnahme des Bundesverbandes 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>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Stellenwert von FEV1%</u></p> <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 Morbiditätspunkt und ein unmittelbar prädiktiver Marker für die Mortalität.</p> <p>Eine Veränderung des FEV1% sollte daher als patientenrelevanter Parameter anerkannt werden.</p>	<p>Es bestehen unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des FEV₁%.</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</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA + IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und auf dem zweiten Allel eine Mutation mit einer CFTR-Restfunktion (RF-Mutation) aufweisen, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Studie der Phase III VX14-661-108 (nachfolgend Studie 108) vorgelegt.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte, 8-wöchige Behandlungsphase wurde für die Zulassung als ausreichend angesehen, um die Wirksamkeit bzw. das Wirkprofil von Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor zu zeigen und vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung unter Orphan-Kriterien, bei welchen ein Zusatznutzen grundsätzlich als belegt gilt, herangezogen.</p> <p>Diese Studiendauer ist allerdings zur Beurteilung von Effekten auf patientenrelevante Endpunkte eines Arzneimittels, welches mittlerweile einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt, zu kurz, um eine valide Beurteilung des Zusatznutzens bei einer chronischen Erkrankung vornehmen zu können.</p> <p>Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine chronische Erkrankung ohne Heilungsoption mit progredientem Krankheitsverlauf und lebenslanger Therapiepflicht. Die Richtlinie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)¹ sieht für die Untersuchung eines klinischen</p>

¹ European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of cystic fibrosis [online]. 22.10.2009 [Zugriff: 02.10.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 vorliegenden überzeugenden und von ihm grundsätzlich gewürdigten Studiendaten auch formal anerkennen.</p>	<p>Endpunkts in der vorliegenden Indikation eine Mindestdauer von 6 Monaten vor.</p> <p>Eine lediglich 8-wöchige Behandlungsphase trägt den patientenindividuellen Fluktuationen der klinischen Symptomatik, welche durch verschiedene Faktoren modifiziert werden können, nicht Rechnung. Auf Basis von Kurzzeitstudien können ferner keine Aussagen dazu getroffen werden, ob Kurzzeiteffekte längerfristig anhalten. Es können auch keine Effekte erfasst werden, die sich erst längerfristig zeigen, wie z. B. für pulmonale Exazerbationen und ihren Folgen oder für unerwünschte Ereignisse (UEs). Pulmonale Exazerbationen sind bei Patienten mit zystischer Fibrose eine häufige Ursache für Lungenschäden oder Versterben.</p> <p>Im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose sind Kurzzeitstudien (mit einer Behandlungsdauer von weniger als 24 Wochen) für die Nutzenbewertung hier deshalb ungeeignet. Die Studie 108 kann vor diesem Hintergrund für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p> <p>Ergänzend wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse der 24-wöchigen RCT VX14-661-106 vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer zieht die Studie VX14-661-106 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. In diese Studie wurden ausschließlich Patienten mit homozygoter F508del Mutation eingeschlossen. Demzufolge wird die Studie VX14-661-106 für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch die supportive, laufende, offene einarmige Extensionsstudie der Phase III VX14-661-110 vorgelegt. In die Studie wurden sowohl Patienten mit homozygoter (Studien VX13-661-103, VX14-661-106, VX14-661-111)</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als auch mit heterozygoter F508del-Mutation (Studien VX14-661-107, VX14-661- 108, VX14-661-109) im CFTR-Gen, eingeschlossen.</p> <p>Diese einarmige Studie ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Tezacaftor/Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.</p> <p>Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Tezacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>In der Gesamtschau ist für 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, für die Behandlung mit TEZ/IVA + IVA ein Zusatznutzen daher nicht belegt.</p>
<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</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</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 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>Bewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet „zur Behandlung von 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.“</p> <p>Tezacaftor/Ivacaftor weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine RF-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, wurde die 8-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Phase-III-Studie 108 vorgelegt.</p> <p>Diese 8-wöchige Studie (mit anschließendem Cross-Over) ist zu kurz für die Nutzenbewertung. Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>In der Gesamtschau ist für 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, für die Behandlung mit TEZ/IVA + IVA ein Zusatznutzen daher nicht belegt.</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:	

5.8 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.10.2020
Stellungnahme zu	Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®)
Stellungnahme von	vfa – Verbandforschender 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 heterozygot für die F508del-Mutation sind, sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte Studie mit einem Cross-over-Design wird insbesondere aufgrund der Studiendauer von acht Wochen nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse der Studie werden dennoch teilweise in der Bewertung dargestellt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die bestverfügbare Evidenz (8-wöchige Studie) sollte berücksichtigt werden</p> <p>Kritisch festzustellen ist, dass das IQWiG die vorgelegte randomisierte Studie aufgrund der 8-wöchigen Studiendauer ausschließt. Dies widerspricht zum einen der ersten Nutzenbewertung des G-BA, bei der die Studie als grundsätzlich relevant eingeschlossen wurde. Festzustellen ist zudem, dass bei der Neubewertung der Kombination aus Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor die Entscheidung gegen die Anerkennung der Studie gegen die Stimmen der KBV, DKG sowie die Patientenvertretung getroffen wurde, die zugleich für einen Anhaltspunkt für nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen votiert hatten. Die fehlende Anerkennung der Studie wurde im Plenum letztlich formal damit begründet, dass eine Anerkennung der Studiendauer von 8 Wochen zu einem potenziellen Präzedenzfall für zukünftige Nutzenbewertungen führen könnte.</p> <p>Nach Auffassung des vfa sollte der G-BA für diese seltene Erkrankung mit einer besonderen Therapiesituation die bestverfügbare Evidenz (8-wöchige Studie) anerkennen und nicht aus formalen Erwägungen eines Präzedenzfalls agieren.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von TEZ/IVA + IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren, die heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind und eine RF-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, wurde die 8-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Cross-Over-Phase-III-Studie 108 vorgelegt.</p> <p>Diese 8-wöchige Studie (mit anschließendem Cross-Over) ist zu kurz für die Nutzenbewertung. Somit wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von TEZ/IVA + IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.</p> <p>In der Gesamtschau ist für 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, für die Behandlung mit TEZ/IVA + IVA ein Zusatznutzen daher nicht belegt.</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, S549Noder 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 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 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 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 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 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 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 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 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 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 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
PE _x	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.
<p>*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</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>						

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

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

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

Fazit der Autoren

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

Nevitt SJ et al., 2018 [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

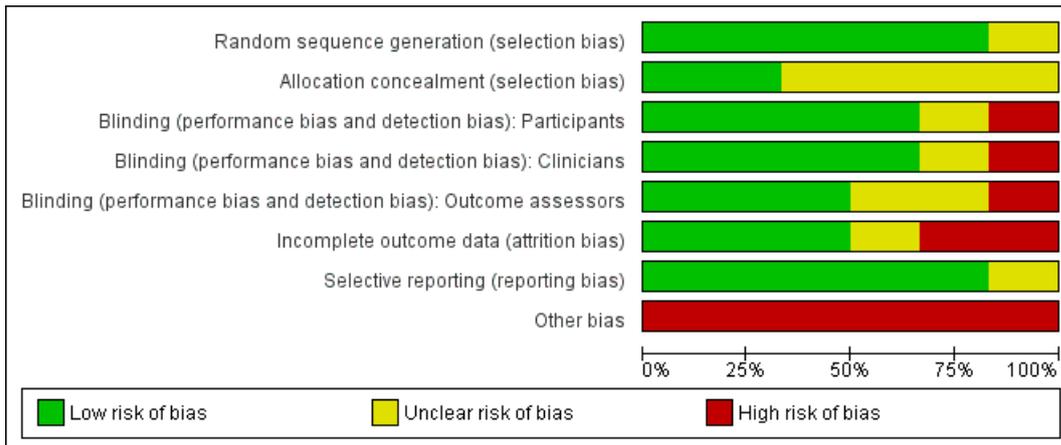
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 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: FEV ₁ mL (change from baseline) Follow-up: up to 6 months, repeated measures	The mean change from baseline in FEV ₁ mL ranged across the 50 mg mannitol groups from 26.0 to 32.5	The mean change from baseline in FEV ₁ mL in the 400 mg mannitol groups was on average 86.5 higher (95% CI 45.2 to 127.9 higher)	NA	600 participants 2 studies	⊕⊕⊕○ moderate ¹	Data provided by mannitol manufacturer Pharmaxis were analysed via a MMRM analysis



Adverse events relating to treatment Scale: mild, moderate, severe and total Follow-up: up to 6 months	The most commonly reported adverse events were cough and haemoptysis (in 5% and 2% of participants respectively)	The most commonly reported adverse events 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:

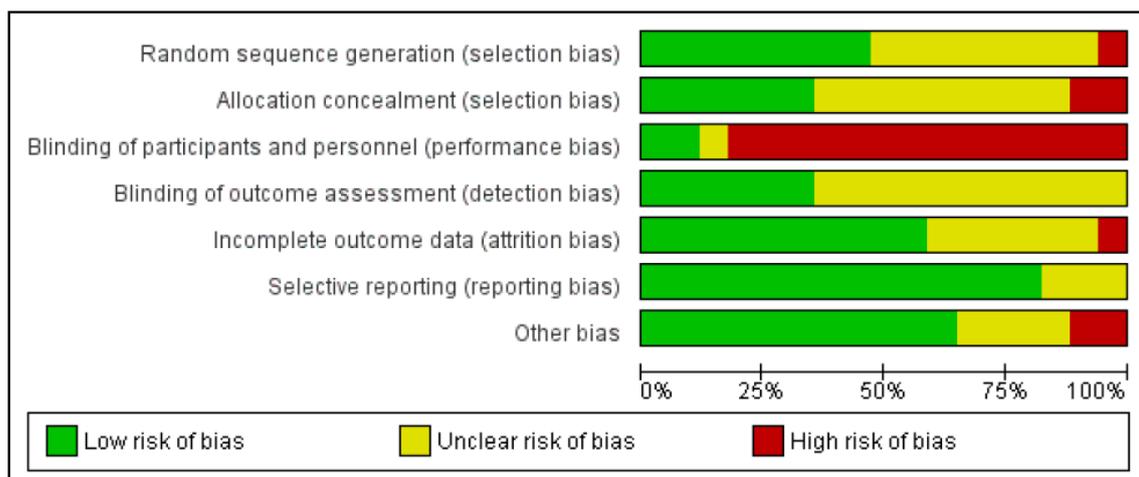
- 17 trials (966 participants)

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.

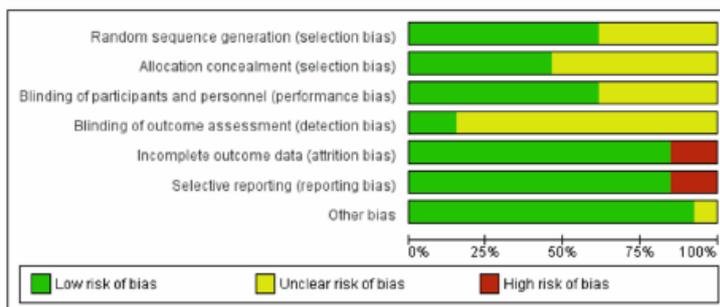


Figure 2. Risk of Bias Summary for Included Studies. Selective outcome reporting was noted for Kerem *et al.*¹⁸ as the study authors did not report in their full text publication all outcomes listed in their study protocol including antibiotic use and hospitalization due to CF-related symptoms, disruption 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>.