Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

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

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

Ivacaftor

Vom 20. Mai 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss 3

1. Rechtsgrundlage 3
2. Eckpunkte der Entscheidung 3
3. Bürokratiekostenermittlung 14
4. Verfahrensablauf 14
5. Beschluss 16
6. Anhang 23

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger 23

B. Bewertungsverfahren 27

1. Bewertungsgrundlagen 27
2. Bewertungsentscheidung 27

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 27

2.2 Nutzenbewertung 27

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 28

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 29
2. Ablauf der mündlichen Anhörung 33
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 34
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung 34
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 35

5.1 Stellungnahme: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd. 35
5.2 Stellungnahme: BIO Deutschland e. V. 97
5.3 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. 109
5.4 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V..... 119
5.5 Stellungnahme: Dr. med. Florian Stehling 123

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

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

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

Am 3. November 2020 hat Kalydeco die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. November 2020, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ivacaftor mit dem neuen Anwendungsgebiet (zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate mit Gating-Mutationen) eingereicht.

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

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ivacaftor (Kalydeco) gemäß Fachinformation

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 4 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Mai 2021):

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 4 bis < 6 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Säuglinge mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 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 für Ivacaftor:

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen

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

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[2], Carbocistein[3], Ceftazidim, Ciprofloxacin, Colistimethat, Dornase alfa[2], Levofloxacin[4], Meronem, Mannitol[4], Pankreatin, Tobramycin[2].

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 Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe *„Säuglinge mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R“* liegen keine Beschlüsse vor.

Folgende Beschlüsse des G-BA über die frühe Nutzenbewertung bei älteren Patienten mit zystischer Fibrose, die eine der o.g. Gating-Mutationen aufweisen, liegen vor:

- Ivacaftor: Beschluss vom 4. Juni 2020, Patienten im Alter von 6 bis < 12 Monate, Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen,
- Ivacaftor: Beschluss vom 20. Februar 2020, Patienten im Alter von 12 bis < 24 Monate, Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen,
- Ivacaftor: Beschluss vom 20. Februar 2020, Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren, Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen,

2 ab 6 Jahren zugelassen
3 derzeit nicht verfügbar
4 nur für Erwachsene zugelassen

- Ivacaftor: Beschluss vom 20. Februar 2020, Patienten ab 6 bis 11 Jahren mit G551D-Mutation, Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen; Patienten ab 12 Jahren mit G551D-Mutation, Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen,
- Ivacaftor: Beschluss vom 20. Februar 2020, Patienten ab 6 Jahren mit Gating-Mutationen (nicht G551D), Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monaten gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Es stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur symptomatischen Therapie zur Verfügung. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Ceftazidin, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion und Physiotherapie. Bei CF erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC).

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ivacaftor wie folgt bewertet:

<u>Säuglinge mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monaten, die einer der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R</u>

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor nach Anwendungsgebietserweiterung zur Behandlung von Säuglingen mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monate, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige, offene Phase-III-Zulassungsstudie VX15-770-124 (nachfolgend 124) vor. Im vorliegenden Anwendungsgebiet bei älteren Patienten ab 6 bis < 12 Monate5 bzw. ab 12 bis < 24 Monate6 wurde die Studie 124 bereits bewertet.

Darüber hinaus bezieht sich der pharmazeutische Unternehmer aufgrund fehlender vergleichender Daten auf die Ergebnisse von drei bereits bewerteten Studien zu Ivacaftor bei älteren Patienten mit zystischer Fibrose und einer der o.g. Gating-Mutationen. Zum einen zieht er die Studien VX08-770-103 (nachfolgend 103) und VX08-770-102 (nachfolgend 102) heran, jeweils bei Kindern ab 6 bis 11 Jahre und bei älteren Patienten ab 12 Jahren mit einer

5 Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Patienten ≥ 6 bis < 12 Monate mit diversen Gating-Mutationen) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/514/#beschluesse
6 Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Patienten ≥ 12 bis < 24 Monate mit diversen Gating-Mutationen) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/486/#beschluesse

G551D-Mutation7, und zum anderen die Studie VX12-770-111 (nachfolgend 111) bei Patienten ab 6 Jahren mit einer der o.g. Gating-Mutationen (nicht G551D)8. Hierbei geht der pharmazeutische Unternehmer von einer Übertragbarkeit dieser Daten auf die hier zu betrachtende Patientenpopulation der Säuglinge im Alter von 4 bis < 6 Monaten aus.

Studie 124

Die einarmige, offene Studie 124 ist in zwei Phasen (Teil A und B) unterteilt und untersucht die Behandlung mit Ivacaftor bei Säuglingen und kleinen Kindern bis unter 24 Monaten mit zystischer Fibrose und Gating-Mutationen. Während in Teil A die Ivacaftor-Behandlung 4 Tage dauerte, betrug sie in Teil B 24 Wochen. Der pharmazeutische Unternehmer betrachtet für die frühe Nutzenbewertung nur Teil B in der entsprechend relevanten Kohorte 7, in die insgesamt 6 Säuglinge im Alter von 4 bis < 6 Monaten eingeschlossen wurden. Eine G551D-Mutation lag bei 5 Säuglingen vor. Zum Zeitpunkt des Screenings mussten die eingeschlossenen Patienten ein Körpergewicht von mindestens 5 kg aufweisen. Die Behandlung mit Ivacaftor erfolgte zusätzlich zur Begleittherapie der zystischen Fibrose. Aus den vorgelegten Daten im Dossier geht hervor, dass die Patienten zum Studieneinschluss und im Studienverlauf eine umfassende symptomatische Begleittherapie erhielten. Für die frühe Nutzenbewertung wird nur Teil B der Studie 124 berücksichtigt.

Als primärer Endpunkt der Studie 124 in Teil B wurden Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit wie unerwünschte Ereignisse erhoben. Darüber hinaus wurden Schweißchlorid-Messungen durchgeführt und pulmonale Exazerbationen sowie Gewicht und Größe erfasst.

Ergebnisse der Studie 124 (Kohorte 7)

Mortalität

In der Studie 124 traten bei den 4 bis < 6 Monate alten Säuglingen unter der Behandlung mit Ivacaftor keine Todesfälle auf.

Morbidität

Pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen

Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. In der Studie 124 wurden zwei verschiedene Definitionen für pulmonale Exazerbationen genutzt. Auch unter Einbeziehung beider Definitionen zeigt sich eine sehr geringe Häufigkeit der pulmonalen Exazerbationen in dieser Altersgruppe. Gleiches gilt für Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen.

Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße – z-Scores

In der Studie 124 wurde die Veränderung des z-Scores von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen als Endpunkt erhoben. Das Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße ist für die vorliegende Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern und Säuglingen mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt.

Die eingeschlossenen Säuglinge wiesen bereits bei Beginn der Studie ein Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße auf, was im Normbereich der gesunden Bevölkerung gleichen

7 Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Patienten ≥ 6 Jahre mit G551D-Mutation) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/431/#beschluesse

8 Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Patienten mit diversen Gating-Mutationen (nicht G551D) ≥ 6 Jahre) https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/483/#beschluesse

Alters und Geschlechts liegt (z-Score). Zum Studienende zeigten sich keine Veränderungen des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße zu Baseline. Es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit das zunehmende Alter und die Entwicklung der Patienten das Ergebnis beeinflusst.

Schweißchloridkonzentration

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

In Studie 124 zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Schweißchlorid-Werte nach 24 Wochen.

Lebensqualität

Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 124 nicht untersucht.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse traten bei allen Säuglingen auf, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erlitt ein Patient (16,7 %). Kein Patient brach die Behandlung mit Ivacaftor aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

Bewertung bezüglich einer Übertragung des Zusatznutzens

Obgleich die oben beschriebene Studie 124 aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, liefert sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens.

Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) vom Jahr 20209 ist zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie 124 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von bereits zugelassenen Patientenpopulationen (Erwachsene, Jugendliche, Kinder ab 6 bzw. 2 Jahren) auf die 4 bis < 6 Monate alten Säuglinge mit den Gating-Mutationen G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R herangezogen wurde.

Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die Säuglinge im Alter von 4 bis < 6 Monaten im gleichen Anwendungsgebiet sind auch für den G-BA ausschlaggebend für einen Evidenztransfer.

Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbbare Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die hier relevante Patientenpopulation der 4 bis < 6 Monate alten Säuglingen mit denen der älteren Patienten identisch. Durch eine Behandlung mit Ivacaftor wird die Funktionalität der Chlorid-Kanäle moduliert, unabhängig vom Alter des Patienten.

Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose noch relativ wenige Symptome aufweisen.

9 Assessment Report; EMEA/H/C/002494/II/0086 vom 17. September 2020; verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0086-epar-assessment-report-variation_en.pdf *[Zugriff 22.04.2021]*

Die geringere Symptomlast und Verbesserung der Symptome im Ivacaftor-Arm zeigt sich auch bei den Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahre im Vergleich zu den älteren Patienten ab 12 Jahren. Beide Altersgruppen wurden in den Studien 103 und 102 bei Patienten mit einer G551D-Mutation untersucht und stützen diesen Sachverhalt7.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit zystischer Fibrose mit einer Gating Mutation ist sowohl für Säuglinge ab 4 bis < 6 Monate als auch für ältere Patienten ab 6 bzw. 12 Jahren identisch (Best-Supportive-Care). Insofern ist dadurch ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gegeben. Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung bei vergleichbarer Pathophysiologie vorliegt, und unter Berücksichtigung der vorgelegten Daten der Studie 124 bei Säuglingen ab 4 bis < 6 Monate mit überwiegender G551D-Mutation, die im Vergleich zu den bereits bewerteten Studien 103 und 102 bei Patienten ab 6 bzw. ab 12 Jahren mit G551D-Mutation auf weitestgehend gleichgerichtete Effekte in der Wirksamkeit hinweisen, sowie angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird von einer Übertragbarkeit der positiven Effekte von Ivacaftor ausgegangen. Hierbei wird insbesondere auf den Vorteil von Ivacaftor beim Endpunkt „BMI z-Score“ abgestellt.

Die G551D-Mutation stellt die häufigste Gating-Mutation im CFTR-Gen dar. Das Vorliegen dieser Mutation war Einschlusskriterium für die bereits genannten Studien 103 und 102, in denen ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden konnte. So wurde bei den Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und bei den älteren Patienten ab 12 Jahren ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet7.

Die Effekte einer Ivacaftor-Behandlung bei Patienten ab 6 Jahren mit einer der o.g. Gating-Mutationen (nicht-G551D) wurde wiederum in der 8-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten Cross-over Studie 111 untersucht8. Gegenüber BSC zeigten sich Vorteile im Endpunkt FEV_1 sowie in den Domänen Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung des Fragebogens CFQ-R bei Patienten ab 14 Jahren. Auch für den Endpunkt BMI z-Score konnte ein Vorteil von Ivacaftor gegenüber BSC gezeigt werden, wobei die Relevanz des Ausmaßes nicht abschließend beurteilt werden konnte, da bereits zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen Werte im normalen Bereich vorlagen. Da die 8-wöchige Studiendauer zur Beurteilung der Nachhaltigkeit patientenrelevanter Endpunkte zu kurz war, wurden die Feststellungen der Zulassungsbehörde EMA10 berücksichtigt, in denen von einer hinreichenden Übereinstimmung der Daten zwischen Woche 8 in Studie 111 und Woche 24 in den Studien 102 und 103 ausgegangen wird. Insgesamt wurde in dieser Patientengruppe ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber BSC festgellt8.

Im Hinblick auf die festgestellten positiven Effekte bei Patienten mit einer G551D-Mutation7 und unter der Annahme, dass sowohl bei Patienten mit einer G551D-Mutation als auch bei Patienten mit diversen Gating-Mutationen (nicht G551D)8 vergleichbare Wirkungen durch eine Ivacaftor-Behandlung erzielt werden, wird bei der Bewertung der hier zu betrachtenden Säuglingen im Alter von 4 bis < 6 Monaten der festgestellte Zusatznutzen von Ivacaftor bei der Behandlung von älteren Patienten insbesondere von den über 12-Jahrigen mit einer G551D-

10 Assessment Report; EMEA/H/C/002494/II/0009 vom 26. Juni 2014; verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Mutation7 sowie zusätzlich von Kindern ab 6 Jahren jeweils mit einer G551D-Mutation7 bzw. mit diversen Gating-Mutationen (nicht G551D)8 berücksichtigt.

Die daraus abgeleitete Übertragbarkeit des Zusatznutzens ist auf Basis der vorher dargelegten Argumentation auf jüngere Patienten, in der vorliegenden Nutzenbewertung auf die 4 bis < 6 Monate alten Säuglinge - mit zystischer Fibrose und gleichen Gating-Mutationen, sachgerecht.

Fazit

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen ab 6 bzw. 12 Jahren auf Säuglinge im Alter von 4 bis 6 Monaten mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe, angenommen wird. Der Zusatznutzen ist aber nicht quantifizierbar, da die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Ivacaftor (Kalydeco®). Das hier bewertete Anwendungsgebiet umfasst Säuglinge mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Kalydeco® wurde als Orphan Drug zugelassen, hat jedoch die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten.

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

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige, offene Phase III-Studie VX15-770-124 vor. Obgleich die Studie aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, liefert sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens.

Aufgrund fehlender vergleichender Daten wurden die Ergebnisse von Studien mit Ivacaftor bei älteren Patienten herangezogen. Anhand dieser Studien wurde sowohl bei den 6- bis 11-jährigen Kindern mit G551D-Mutation7 als auch bei Patienten ab 6 Jahren mit anderen Gating-Mutationen (nicht G551D)8 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, und bei Patienten ab 12 Jahren mit G551D-Mutation7 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, jeweils gegenüber BSC abgeleitet.

Insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor von den älteren Patienten ab 6 bzw. 12 Jahren auf die hier zu betrachtenden 4- bis < 6 Monate alten Säuglinge angenommen wird. Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (18. Februar 2021) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

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

Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8.000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen11.

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

Die vom pharmazeutischen Unternehmer errechnete Anzahl von 1 Patienten in der GKV-Zielpopulation stimmt allerdings mit eigenen Berechnungen des IQWIGs unter Verwendung der vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Anteilswerte für die Mutationen und den damit verbundenen Unsicherheiten überein. Die Anzahl von 1 Patienten in der GKV-Zielpopulation scheint somit plausibel.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kalydeco (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. April 2021):
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor soll nur durch in der Therapie von Patienten mit zystischer Fibrose erfahrene Fachärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

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

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.

Für die Berechnung der Dosierungen sind die Dosierungsempfehlungen der Fachinformation maßgeblich. Demnach wird bei Säuglingen im Alter ab 4 Monate bis < 6 Monate von einem Körpergewicht von mindestens 5 kg ausgegangen (≥ 5 kg bis < 7 kg). Bei diesem Patienten

11 https://www.muko.info/ Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

wird eine Einzeldosis mit 25 mg Ivacaftor Granulat alle 12 Stunden empfohlen. Demnach wird eine Tagesgesamtdosis von 50 mg zugrunde gelegt.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

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.

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erhalten Best-Supportive-Care. Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet.

Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Behandlungsdauer:

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

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behand-lungs-tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs tag	Behand-lungstage / Patient/ Jahr	Jahresdurchschnitts verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor	25 mg	50 mg	2 x 25 mg	365	730 x 25 mg
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ivacaftor 25 mg	56 GRA	16.432,12 €	1,77 €	937,86 €	15.492,49 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: GRA = Granulat im Beutel					

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

Am 24. November 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ivacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. November 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 zum Wirkstoff Ivacaftor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. Februar 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. April 2021 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Mai 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. März 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	6. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. April 2021 5. Mai 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Mai 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Mai 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)
Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate, Gating-Mutationen)

Vom 20. Mai 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. April 2021 (BAnz AT 04.06.2021 B3), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor gemäß dem Beschluss vom 20. Mai 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Ivacaftor

Beschluss vom: 20. Mai 2021
In Kraft getreten am: 20. Mai 2021
BAnz AT 21.06.2021 B5

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. November 2020):

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 4 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Mai 2021):

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 4 bis < 6 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Säuglinge mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 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 für Ivacaftor:

- Best-Supportive-Care

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

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:[12]

Säuglinge mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation.
Morbidität	↑	Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation.

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

[12] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-100) sofern nicht anders indiziert.

Studie VX15-770-124 (Kohorte 7): Einarmige Studie (Ivacaftor + BSC) über 24 Wochen

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ivacaftor + BSC**
Mortalität	
Es traten keine Todesfälle auf.	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ivacaftor + BSC**	
	N	**Anzahl Ereignisse** **(n_E / Patientenjahre)**
Morbidität		
Pulmonale Exazerbationen		
Definition 1[a]	6	2 (0,73)
Definition 2[a]	6	1 (k.A.)
Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen		
Definition 1[a]	6	1 (0,37)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Ivacaftor + BSC**		
	Baseline		**Mittlere Änderung Baseline zu Woche 24[b]**
	N	**MW (SD)**	**MW (SD)**
Morbidität			
Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße			
altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung	6	-0,66 (0,97)	0,68 (1,12)
Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt)			
Absolute Veränderung [mmol/l][d,e,f]	6	97,4 (16,4)	-50,0 (17,3)

Endpunktkategorie	**Ivacaftor + BSC**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
nicht erhoben	

Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC	
	N	**Anzahl Patienten mit Ereignis nach 24 Wochen n (%)**
Nebenwirkungen		
UEs (ergänzend dargestellt)[c]	6	6 (100)
SUEs[c]	6	1 (16,7)
Abbruch wegen UEs	6	0 (0)

a: Die Definitionen der pulmonalen Exazerbationen sind in der Nutzenbewertung zu Ivacaftor A20-100 in Tabelle 10 auf Seite 29 aufgeführt.
b: Bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt.
c: Es sind Ereignisse enthalten, die Symptomatik oder Folge der Erkrankung darstellen oder für die nicht entschieden werden kann, ob sie Symptomatik/Folge der Erkrankung darstellen oder Nebenwirkung.
d: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.
e: Zwei Patienten hatten einen fehlenden Baseline-Wert. Für diese Patienten wurden im Dossier historische Messungen der Chlorid-Konzentration im Schweiß als Baseline-Werte herangezogen.
f: Für drei Patienten liegt keine Messung zu Woche 24 vor: bei einem Patienten wurde die Probe nicht eingeholt; bei zwei Patienten war die gesammelte Schweißmenge zu gering.

Verwendete Abkürzungen:
BSC: Best-Supportive-Care; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n_E: Anzahl von Ereignissen; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

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

Säuglinge mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

ca. 1 Patient

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kalydeco (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. April 2021):
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/kalydeco-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor soll nur durch in der Therapie von Patienten mit zystischer Fibrose erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Säuglinge mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor	201.955,67 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

I. **II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Mai 2021 in Kraft.**

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

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

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

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Montag, 21. Juni 2021
BAnz AT 21.06.2021 B5

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):
Ivacaftor
(neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate, Gating-Mutationen)

Vom 20. Mai 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. April 2021 (BAnz AT 04.06.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ivacaftor gemäß dem Beschluss vom 20. Mai 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ivacaftor

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. November 2020):

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 4 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Mai 2021):

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 4 bis < 6 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

   Säuglinge mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 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 für Ivacaftor:

   – Best-Supportive-Care

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

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

   Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

   Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

   Säuglinge mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-100) sofern nicht anders indiziert.

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation.
Morbidität	↑	Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede unter Evidenzübertragung der Ergebnisse von Patienten ≥ 12 Jahren mit G551D Gating-Mutation.

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 VX15-770-124 (Kohorte 7): Einarmige Studie (Ivacaftor + BSC) über 24 Wochen

Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC
Mortalität	
Es traten keine Todesfälle auf.	

Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC	
	N	Anzahl Ereignisse (n_E/Patientenjahre)
Morbidität		
Pulmonale Exazerbationen		
Definition 1[a]	6	2 (0,73)
Definition 2[a]	6	1 (k.A.)
Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen		
Definition 1[a]	6	1 (0,37)

Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC		
	Baseline		Mittlere Änderung Baseline zu Woche 24[b]
	N	MW (SD)	MW (SD)
Morbidität			
Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße			
altersabhängiger z-Score, absolute Veränderung	6	– 0,66 (0,97)	0,68 (1,12)
Schweißchloridkonzentration (ergänzend dargestellt)			
Absolute Veränderung [mmol/l][d, e, f]	6	97,4 (16,4)	– 50,0 (17,3)

Endpunktkategorie	Ivacaftor + BSC
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
nicht erhoben	

Endpunktkategorie Endpunkt	Ivacaftor + BSC	
	N	Anzahl Patienten mit Ereignis nach 24 Wochen n (%)
Nebenwirkungen		
UEs (ergänzend dargestellt)[c]	6	6 (100)
SUEs[c]	6	1 (16,7)
Abbruch wegen UEs	6	0 (0)

a Die Definitionen der pulmonalen Exazerbationen sind in der Nutzenbewertung zu Ivacaftor A20-100 in Tabelle 10 auf Seite 29 aufgeführt.

b Bezieht sich auf die Änderung von Studienbeginn zu letztem Messzeitpunkt.

c Es sind Ereignisse enthalten, die Symptomatik oder Folge der Erkrankung darstellen oder für die nicht entschieden werden kann, ob sie Symptomatik/Folge der Erkrankung darstellen oder Nebenwirkung.

d Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

e Zwei Patienten hatten einen fehlenden Baseline-Wert. Für diese Patienten wurden im Dossier historische Messungen der Chlorid-Konzentration im Schweiß als Baseline-Werte herangezogen.

f Für drei Patienten liegt keine Messung zu Woche 24 vor: bei einem Patienten wurde die Probe nicht eingeholt; bei zwei Patienten war die gesammelte Schweißmenge zu gering.

Verwendete Abkürzungen:

BSC: Best-Supportive-Care; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertsdifferenz; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n_E: Anzahl von Ereignissen; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

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

Säuglinge mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

ca. 1 Patient

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Kalydeco (Wirkstoff: Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. April 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ivacaftor soll nur durch in der Therapie von Patienten mit zystischer Fibrose erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Säuglinge mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor	201 955,67 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Mai 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. November 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Ivacaftor eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis < 6 Monate, Gating-Mutationen)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.
Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-605)

Modul 1
(PDF 263.07 kB)

Modul 2
(PDF 199.75 kB)

Modul 3
(PDF 1.22 MB)

Modul 4
(PDF 5.20 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis <

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 8.33 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ivacaftor (Kalydeco®)

Kalydeco-Granulat wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 4 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutation (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ivacaftor

- Best Supportive Care

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

Stand der Information: November 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 01.03.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 622.72 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2021
- Mündliche Anhörung: 06.04.2021

Bitte melden Sie sich bis zum 29.03.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155.50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2021** 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 - Ivacaftor - 2020-12-01-D-605*). 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 06.04.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.03.2021 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 Mai 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.08.2012 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 4 bis <

Verfahren vom 01.09.2014 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]
Verfahren vom 15.12.2015 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]
Verfahren vom 01.12.2018 (Verfahren eingestellt)
Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.09.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.12.2019 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.07.2020 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.09.2020 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.09.2020 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.12.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)
Verfahren vom 01.12.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)
Verfahren vom 01.12.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.04.2021 um 16:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Wirkstoff Ivacaftor

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

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

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

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd	18.03.2021
BIO Deutschland e. V.	18.03.2021
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	15.03.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2021
Priv.-Doz. Dr. med. Florian Stehling, Universitätsklinikum Essen (AöR)	22.03.2021

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd						
Schmeding, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Patchev, Hr. PhD Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Kräss, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Goertz, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Petry, Hr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Obermeier, Hr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
BIO Deutschland e. V.						
Kahnert, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Wöhling, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Maier-Merck, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Stehling, Hr. Dr. Universitätsklinikum Essen						
Stehling, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.

Datum	18. März 2021
Stellungnahme zu	Ivacaftor (Kalydeco®) Behandlung von Säuglingen mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R
Stellungnahme von	*Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd.*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Folgenden nimmt Vertex Stellung zu den Bewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit den Vorgangsnummern 2020-12-01-D-605 bzw. 2020-12-01-D-619 zum Wirkstoff Ivacaftor im Anwendungsgebiet der Patienten mit zystischer Fibrose (Cystic Fibrosis, CF) ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥5 kg, die eine R117H-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Aufgrund des progredienten Verlaufs der zystischen Fibrose ist ein möglichst früher Therapiebeginn bereits im Säuglingsalter zur Vermeidung irreversibler Organschäden entscheidend. Hierbei kommt den CFTR-Modulatoren als einzigen kausalen Therapieoptionen der CF – allen voran Ivacaftor bei Patienten mit R117H- oder Gating-Mutationen im CFTR-Gen – eine herausragende Bedeutung zu. Der Wirkmechanismus von Ivacaftor besteht unabhängig vom Alter der Patienten; die hohe Wirksamkeit, gute Verträglichkeit und Sicherheit von Ivacaftor wurden bereits für Erwachsene und (Klein-)Kinder gleichermaßen nachgewiesen. Die Pharmakokinetik und das Sicherheitsprofil der CFTR-Modulatoren – und daher auch von Ivacaftor – sind mutationsagnostisch, d. h. unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation. Daten für Patienten, mittlerweile ab einem Alter von 4 Monaten, aus klinischen Studien sowie aus dem Versorgungsalltag bestätigen dies. Vor diesem Hintergrund ergibt sich auch für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet der	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Säuglinge mit CF ab 4 bis <6 Monaten, die eine R117H- oder eine Gating-Mutation im CFTR-Gen aufweisen, die Möglichkeit eines Evidenztransfers. Vertex geht hierauf im nachfolgenden allgemeinen Teil der Stellungnahme detailliert ein.	
Einleitung *Beschreibung der Erkrankung* Die CF ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte, progressive Stoffwechselerkrankung [1]. Ursache der Erkrankung sind Mutationen im CFTR-Gen, die zu einem Fehlen und/oder einer Fehlfunktion der CFTR-Proteinkanäle in Epithelzellen führen. Dadurch kommt es u. a. in Lunge und Pankreas zur Bildung zähflüssiger Sekrete, die zur Funktionseinschränkung bis hin zum Funktionsverlust und letztendlich zu verminderter Lebenserwartung führen [2]. Das Sterbealter bei CF-Patienten beträgt im Median 30,7-33,6 Jahre bzw. 50 Jahre für Patienten mit R117H-Mutation (im Vergleich zu einer mittleren Lebenserwartung der Bevölkerung von 81 Jahren) [3, 4]. Die CF manifestiert sich sehr früh, beginnt schon im Mutterleib und zeigt sich bereits im Säuglingsalter symptomatisch [5, 6]. Auch wenn verschiedene Verlaufsformen der CF beobachtet werden, stehen pulmonale und gastrointestinale Komplikationen generell im Vordergrund des multisystemischen Krankheitsbildes. Die progrediente Organinsuffizienz hat eine geringere Lebenserwartung zur Folge [7]. In den meisten Fällen ist die fortschreitende bzw. terminale Lungeninsuffizienz die Ursache für einen frühzeitigen Tod bei Patienten mit CF [6].	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Klinisches Bild der CF bei Patienten mit R117H-Mutation Bei CF-Patienten mit einer R117H-Mutation ist die Aktivität des CFTR durch eine verminderte Offenwahrscheinlichkeit sowie eine eingeschränkte Leitfähigkeit nicht vollständig aufgehoben, da eine CFTR-Gesamtaktivität von ca. 20-25% des Normwertes zu verzeichnen ist. Es kommt daher zu einer chronisch progredienten, multisystemischen Erkrankung, die jedoch im Gegensatz zu anderen Gating-Mutationen (Klasse III-Mutation mit einer Störung der Offenwahrscheinlichkeit des CFTR-Proteinkanals) bzw. Klasse II-Mutationen (CFTR-Protein wird nicht korrekt gebildet und es gelangt kein oder nur sehr wenig CFTR-Protein an die Zelloberfläche) langsamer progredient erscheint [8]. Allerdings zeigen auch Patienten mit R117H-Mutation bei Diagnose im Säuglingsalter bereits die CF-typischen, für die Diagnose ausschlaggebenden Symptome wie z. B. erhöhte Chlorid-Konzentration im Schweiß. Patienten mit der R117H-Mutation leiden im weiteren Verlauf der Erkrankung an einer sich verringernden Lungenfunktion – bei den meisten Patienten wird dies allerdings in der Spirometrie erst später sichtbar als bei den Patienten mit Mutationen, die in einem völligen CFTR-Funktionsverlust resultieren. Das vermeintliche Fehlen einer Lungensymptomatik bei Patienten mit der R117H-Mutation (dies ist eher dem Fehlen ausreichend sensitiver Messmethoden geschuldet) ist besonders tückisch, da die Lungenfunktion hier besonders lange augenscheinlich noch adäquat hoch ist, im späteren Leben jedoch mit der gleichen Geschwindigkeit abnimmt, wie bei Patienten mit einer F508del-Homozygotie im CFTR-Gen, die eine besonders starke Symptomlast zeigen [9, 10]. Zudem droht Patienten mit R117H-Mutation trotz der vermeintlich langsamen Progression mit	*Hinweis: es betrifft nicht das vorliegende Anwendungsgebiet.*

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zunehmendem Alter auch eine Häufung pulmonaler Exazerbationen (meist im Sinne schwerer Lungenentzündungen). Diese führen nicht nur zur Notwendigkeit von (i.v.) Antibiosen und/oder Krankenhausaufenthalten, sondern auch zu weiteren Schäden am Lungengewebe, wodurch die Eskalation der CF-Lungenerkrankung bestehend aus Minderbelüftung, Infektion, Entzündung und Gewebsvernarbung weiter beschleunigt wird [8, 11]. Dieser Teufelskreis hat die erhebliche Krankheitslast der CF zur Folge. Des Weiteren können Patienten mit der R117H-Mutation auch bereits im Kindesalter einen durch eine ggf. bestehende Pankreasinsuffizienz induzierten inadäquaten Ernährungsstatus und daraus folgende Gedeihstörungen sowie eine pulmonale Besiedlung mit Pseudomonas aeruginosa aufweisen [9, 12] – allesamt wichtige prognostische Faktoren der Mortalität und Morbidität bei CF. *Klinisches Bild der CF bei Patienten mit Gating-Mutationen* Bei CF-Patienten mit einer Gating-Mutation liegt durch eine verringerte Offenwahrscheinlichkeit eine herabgesetzte Funktion der Chloridionenkanäle vor [12, 13]. Gating-Mutationen sind mit schweren Verläufen und einer hohen Mortalität assoziiert. In der Regel zeigen sich bereits in einem sehr jungen Alter Manifestationen und sehr hohe Schweißchlorid-Werte (>100 mmol/L). Dies hat zur Folge, dass die Erkrankung zumeist früh diagnostiziert wird [8, 12]. Erste CF-Symptome treten häufig unmittelbar nach der Geburt auf – insbesondere sind dies gastrointestinale Symptome wie Obstipation	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und Obstruktion bis hin zum Mekoniumileus [14]. Pankreatische Umbauvorgänge und Pankreasinsuffizienz treten ebenfalls frühzeitig, oft bereits intrauterin, auf. Bis zu 90% der Neugeborenen mit Gating-Mutationen entwickeln eine Pankreasinsuffizienz im ersten Lebensjahr [6] und dementsprechend sind die Marker für Pankreasfunktion, wie fäkale Elastase-1 und intestinaler pH, für diese Patienten reduziert [15, 16]. Marker einer gestörten Pankreasgewebsintegrität und des Pankreasgewebsstress, wie immunreaktives Trypsinogen (IRT) sind hingegen deutlich erhöht [17, 18]. Darüber hinaus sind strukturelle Lungenveränderungen und -schäden, eine eingeschränkte Lungenfunktion [19, 20] und Lebererkrankung [21] bereits ab dem ersten Lebensmonat präsent. Folglich bleibt festzuhalten, dass, ungeachtet der krankheitsverursachenden Mutationen, die CF stets eine genetische und progressive Erkrankung ist, deren Manifestationsmuster und die daraus resultierenden Symptome und Krankheitslast stets die gleichen sind und aus der Gewebsverteilung des CFTR-Proteins resultieren, dessen Fehlen und/oder Fehlfunktion als einzige Ursache der CF gilt. Lediglich die zeitlichen Muster der Progression unterscheiden sich bei Patienten, die Mutationen mit resultierender CFTR-Restaktivität haben, im Vergleich zu Patienten mit (fast) vollständigem Fehlen der CFTR-Aktivität. *Symptomatische Therapie der CF* Das Ziel der bis zur Einführung von CFTR-Modulatoren einzig verfügbaren Therapieoptionen, sog. Best Supportive Care (BSC), für CF-Patienten war (und ist) die Behandlung CF-assoziierter Symptome.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dazu gehören insbesondere die Kontrolle der Atemwegsinfekte und Entzündungsreaktionen, die Mobilisierung des zähflüssigen Schleims zur Verminderung der Atemwegsobstruktion, die Korrektur von Nährstoffdefiziten sowie die Vermeidung von Gedeihstörungen aufgrund der exokrinen Pankreasinsuffizienz und der gastrointestinalen und hepatischen Manifestationen [22-24]. In der hier relevanten Altersgruppe der Säuglinge ab 4 bis <6 Monaten jedoch stehen nur sehr eingeschränkt symptomatische Behandlungsmöglichkeiten, vorrangig antibiotische Therapien zur Bekämpfung oder auch Prophylaxe von bakteriellen, endobronchialen Infektionen, zur Verfügung. Mukolytika, Bronchodilatatoren oder physiotherapeutische Therapien sind in diesem Alter noch nicht umsetzbar bzw. nicht empfohlen oder dürfen noch nicht angewendet werden [25-32]. Dies verdeutlicht den hohen therapeutischen Bedarf für wirksame und kausale Therapieoptionen zur Behandlung der CF, insbesondere bereits im Säuglingsalter ab 4 bis <6 Monaten. *Kausale Therapie der CF: CFTR-Modulation* Die Einführung des CFTR-Potentiators Ivacaftor auf dem deutschen Markt als erste kausal wirksame Therapie stellte 2012 einen therapeutischen Durchbruch in der CF dar. Ivacaftor adressiert direkt den zugrundeliegenden Basisdefekt bei Patienten mit R117H- oder Gating-Mutationen im CFTR-Gen; Ivacaftor bewirkt eine Änderung der Proteinstruktur und erhöht somit die Offenwahrscheinlichkeit des CFTR-Proteinkanals, wodurch eine Normalisierung des Chloridionentransports erreicht wird. Somit wird durch Ivacaftor die Funktion des CFTR-Proteins deutlich erhöht [8].	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In den Erstbewertungen von Ivacaftor zwischen 2012 – 2015 konnten über alle Altersgruppen und zugrundeliegenden Mutationen hinweg substanzielle und signifikante Behandlungseffekte in patientenrelevanten Endpunkten gezeigt werden [33-36], welche zur Anerkennung eines quantifizierbaren Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) führten [37-39]. Bestätigt wurden diese mit den Beschlüssen des G-BA zu Beginn des Jahres 2020 nach wiederholter Nutzenbewertung aufgrund Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzschwelle für Ivacaftor [40-43]. Auch in den Bewertungen zu den neuen Anwendungsgebieten der Kleinkinder ab 12 bis <24 Monate [44] bzw. der Säuglinge ab 6 bis <12 Monate jeweils mit einer Gating-Mutation [45] und Patienten ab 6 Monate bis <18 Jahre mit einer R117H-Mutation [46] wurden die signifikanten Behandlungseffekte durch Ivacaftor anerkannt und jeweils ein Zusatznutzen vergeben (G-BA Beschlüsse vom Februar, Juni bzw. Dezember 2020). Daten aus dem klinischen Alltag untermauern die Ergebnisse klinischer Studien und den Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der alleinigen symptomatischen Therapie [47-56]: • Langzeitdaten von Ivacaftor bei Patienten ab 6 Jahren mit R117H- oder Gating-Mutationen belegen, unabhängig von der zugrundeliegenden Mutation, eine anhaltende Verbesserung der Lungenfunktion bei einem gleichbleibend guten Verträglichkeitsprofil [47-50, 52]. • Im Rahmen einer großen Registerstudie in den USA und in Großbritannien wurden neben der deutlichen Verringerung von	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
pulmonalen Exazerbationen und dem damit assoziierten stark verminderten Mortalitätsrisiko Patienten unter einer Ivacaftor-Therapie deutlich seltener hospitalisiert als im Kontrollarm. Auch das Risiko für eine Organtransplantation wurde unter Ivacaftor-Therapie signifikant gesenkt [51, 53]. *Relevanz des frühen Therapiebeginns* Eine möglichst frühzeitige Intervention ist in der Therapie der CF von hoher Relevanz, um die irreversiblen Folgeschäden zu vermeiden oder so lange wie möglich hinauszuzögern. Daten aus dem irischen Register mit intraindividuellem Vergleich zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen einem frühen Therapiebeginn und dem krankheitsmodifizierenden Effekt hinsichtlich des Erhalts der Lungenfunktion [54]. Je früher die Therapie begonnen wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Lungenfunktion nicht nur langsamer abnimmt, sondern weiter steigt und lange Zeit auf dem Level eines Gesunden bleibt. Ein weiteres deutliches Argument für einen möglichst frühen Therapiebeginn liefern Daten zum Biomarker Schweißchlorid. Dieser ist bei CF-Patienten ab der Geburt deutlich erhöht und sinkt auch im weiteren Leben nicht nennenswert. Somit ist die Verminderung der Schweißchlorid-Konzentration ein wichtiger Wirksamkeitsnachweis in der Behandlung der CF: Die Höhe des Schweißchlorid-Wertes ist fast ausschließlich abhängig von der Funktion des CFTR-Kanalproteins. Ivacaftor vermag diesen Parameter bei (Klein-)Kindern und auch Säuglingen auf das Niveau von Gesunden oder Genträgern, die keine klinische CF haben, zu senken.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gleichermaßen ist das möglichst lange Aufrechterhalten einer Pankreassuffizienz ein wichtiges Therapieziel in der Behandlung der CF. Die Verbesserung der Biomarker fäkale Elastase-1 und IRT liefert deutliche Hinweise darauf, dass eine Behandlung mit Ivacaftor im frühen Lebensalter die Funktion der Bauchspeicheldrüse verbessern und potenziell deren progressionsbedingte Zerstörung zumindest verlangsamen könnte. Die Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland zum 01. September 2016 [57] bringt in diesem Zusammenhang gerade im Hinblick auf die kausale Therapieoption mit Ivacaftor zusätzliche positive Implikationen für die CF-Patienten mit sich: Früherkennung und früher Behandlungsbeginn, die eine Verbesserung der Prognose und der Lebensqualität über lange Zeiträume ermöglichen; dies wird so auch in der aktuellen S3-Leitlinie bestätigt [58]. Mehrere vergleichende Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern) konnten wiederholt bestätigen, dass ein früherer Behandlungsbeginn nach „Frühdiagnose“ durch das Neugeborenen-Screening bei CF-Patienten zu einer dauerhaft besseren Lebensqualität, einer verringerten Symptomatik, weniger CF-Komplikationen und einem Überlebensvorteil führt [59-63]. Auch von klinischen Experten wurde in verschiedenen Anhörungsverfahren zu CFTR-Modulatoren ausdrücklich auf den Gewinn eines möglichst frühzeitigen Beginns einer kausalen Therapie hingewiesen, um irreversible Schäden der chronischen und progredienten Erkrankung zu vermeiden bzw. ihr Eintreten zu verlangsamen (Vorgangsnummern 2018-02-01-D-339, 2019-02-15-D-432, 2019-09-01-D-431/-D-476 bis -D-481 und 2019-12-15-D-500) [64-67]. Der frühe Therapiebeginn reduziere den Einsatz symptomatischer	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapien und erhöhe insgesamt die Lebensqualität der betroffenen Kinder [67]. Im klinischen Alltag zeigt sich außerdem, dass der CFTR-Kanal bei jüngeren Patienten in der Regel besser auf einen CFTR-Modulator anspricht als bei älteren Patienten, daher wird eine möglichst frühe Einleitung der Therapie von den Experten gefordert [68]. Dies trifft auch auf die Behandlung von Patienten mit einer R117H-Mutation zu. Hier wurde im Anhörungsverfahren bekräftigt: *„Je früher wir die Therapie einleiten, desto besser. Dass Ivacaftor bei R117H wirkt, sehen wir in der klinischen Routine“* (Vorgangsnummer 2020-05-15-D-555, [Klein-]Kinder ≥6 Monate bis <18 Jahre [R117H]) [69]. Es kann gegenwärtig davon ausgegangen werden, dass der langfristige Zusatznutzen durch eine Behandlung mit Ivacaftor bei den Säuglingen im vorliegenden Anwendungsgebiet mindestens so groß sein wird wie bei (Klein-)Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit CF. Seit November 2020 ist Ivacaftor nun für Säuglinge mit CF ab 4 Monaten zugelassen, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R [70, 71]. Das Ziel der hier vorliegenden Indikationserweiterung ist folglich, den frühen Therapiebeginn zu ermöglichen und die Lücke zum Neugeborenen-Screening zu schließen. Den Säuglingen soll – vor dem Hintergrund einer schweren, lebensverkürzenden Erkrankung mit einer progredienten Akkumulation der Symptomlast – bereits ab einem Alter von 4 Monaten eine nach Diagnosestellung möglichst unmittelbare, kausale Behandlung zur Verfügung stehen. Somit können frühzeitig die	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
klinischen Manifestationen der CF reduziert, der Gesundheitszustand verbessert und die Lebenserwartung erhöht werden.	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Übertragbarkeit der Evidenz zum Zusatznutzen von Ivacaftor von älteren Patienten ab 6 bzw. 18 Jahren auf die hier relevante Population der Patienten ab 4 bis <6 Monaten mit der gleichen Mutation als logische Fortführung des bereits für Säuglinge ab 6 Monaten durch den G-BA akzeptierten Evidenztransfers Der Zusatznutzen von Ivacaftor wurde im vorliegenden Dossier auf der Grundlage der Zulassungsstudie VX15-770-124 sowie den übertragbaren Ergebnissen der Studien der Anwendungsgebiete A und B (CF-Patienten im Alter ab 6 Jahren mit G551D-Mutation bzw. mit einer der folgenden Gating-Mutationen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) sowie D (erwachsene CF-Patienten mit R117H-Mutation) vorgenommen [72-74]. Da in der Studie VX15-770-124 nur ein Patient mit einer R117H-Mutation eingeschlossen war, wurde zum einen aus Datenschutzgründen und zum anderen aufgrund der geringen Aussagekraft der niedrigen Patientenzahl auf die separate Darstellung dieses Patienten im Dossier verzichtet. Bei den in den Bewertungsverfahren zu den Anwendungsgebieten A und B vorgelegten Studien handelt es sich jeweils um randomisierte kontrollierte Studien (VX08-770-102 und VX08-770-103) bzw. um eine randomisierte Crossover Studie (VX12-770-111) und somit um Studien mit einem hohen Evidenzgrad [72, 73]. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studien wurde vom G-BA bereits ein Zusatznutzen vergeben [40, 41].	<u>Bewertung bezüglich einer Übertragung des Zusatznutzens</u> Obgleich die oben beschriebene Studie 124 aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, liefert sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens. Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) vom Jahr 202013 ist zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie 124 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von bereits zugelassenen Patientenpopulationen (Erwachsene, Jugendliche, Kinder ab 6 bzw. 2 Jahren) auf die 4 bis < 6 Monate alten Säuglinge mit den Gating-Mutationen G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R herangezogen wurde. Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die Säuglinge im Alter von 4 bis < 6 Monaten im gleichen Anwendungsgebiet sind auch für den G-BA ausschlaggebend für einen Evidenztransfer. Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbbare Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die hier relevante Patientenpopulation der 4 bis < 6 Monate alten Säuglingen mit denen der älteren Patienten identisch. Durch eine Behandlung mit

13 Assessment Report; EMEA/H/C/002494/II/0086 vom 17. September 2020; verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0086-epar-assessment-report-variation_en.pdf *[Zugriff 22.04.2021]*

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Grundlage für das Bewertungsverfahren zum Anwendungsgebiet D waren die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie VX11-770-110 mit einem hohen Evidenzgrad sowie die zugehörige Rollover Studie VX12-770-112 [74]. Auch das Anwendungsgebiet D hat bereits mehrfach eine Nutzenbewertung durchlaufen [75, 76], wobei vom G-BA zuletzt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt wurde [77]. Im Rahmen eines Evidenztransfers können gemäß der EU-Kinderverordnung (Europäische Gemeinschaft, EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das Reflection Paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) [78] Erkenntnisse über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB ist Entsprechendes in der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) § 5 Abs. 5a) verankert [79]. Für einen Evidenztransfer im Rahmen der Zulassung wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Das Konzept der Vergleichbarkeit beruht dabei auf den folgenden Kriterien: 1. Der Wirkmechanismus muss identisch sein. 2. Das Erscheinungsbild der Erkrankung darf sich nicht unterscheiden. 3. Die Wirksamkeit und Sicherheit müssen übertragbar sein.	Ivacaftor wird die Funktionalität der Chlorid-Kanäle moduliert, unabhängig vom Alter des Patienten. Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose noch relativ wenige Symptome aufweisen. Die geringere Symptomlast und Verbesserung der Symptome im Ivacaftor-Arm zeigt sich auch bei den Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahre im Vergleich zu den älteren Patienten ab 12 Jahren. Beide Altersgruppen wurden in den Studien 103 und 102 bei Patienten mit einer G551D-Mutation untersucht und stützen diesen Sachverhalt7. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit zystischer Fibrose mit einer Gating Mutation ist sowohl für Säuglinge ab 4 bis < 6 Monate als auch für ältere Patienten ab 6 bzw. 12 Jahren identisch (Best-Supportive-Care). Insofern ist dadurch ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gegeben. Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt. In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung bei vergleichbarer Pathophysiologie vorliegt, und unter Berücksichtigung der vorgelegten Daten der Studie 124 bei Säuglingen ab 4 bis < 6 Monate mit überwiegender G551D-Mutation, die im Vergleich zu den bereits bewerteten Studien 103 und 102 bei Patienten ab 6 bzw. ab 12 Jahren mit G551D-Mutation auf weitestgehend gleichgerichtete Effekte in der Wirksamkeit hinweisen, sowie angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie,

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Folgenden sollen diese Kriterien der Vergleichbarkeit in Hinblick auf die Populationen des vorliegenden Anwendungsgebietes H (Patienten mit CF ab 4 bis <6 Monaten, bei denen eine R117H- oder eine Gating-Mutation im CFTR-Gen vorliegt) und der bereits bewerteten Anwendungsgebiete D, A und B (Patienten mit CF ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation vorliegt bzw. Patienten mit Gating-Mutationen ab 6 Jahren) noch einmal ausgeführt werden. In Modul 4 des hier relevanten Nutzendossiers wurden diese bereits in die Begründung zur Ableitung des Zusatznutzens einbezogen [80]. <u>Identische Wirkung von Ivacaftor in CF-Patienten unterschiedlicher Altersstufen mit der gleichen Mutation</u> Jüngere und ältere CF-Patienten weisen den gleichen krankheitsverursachenden Gendefekt auf. Dieser Defekt ist von Geburt an vorhanden und überdauert die gesamte Lebenszeit. Die Säuglinge der Zielpopulation des zugrundeliegenden Anwendungsgebietes H haben die gleichen krankheitsverursachenden Mutationen im CFTR-Gen (R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) wie die verschiedenen Populationen in den Anwendungsgebieten der älteren CF-Patienten. Die Populationen unterscheiden sich lediglich hinsichtlich ihres Alters: Säuglinge im Alter ab 4 bis <6 Monaten (Anwendungsgebiet H) und Patienten ab einem Alter von 6 bzw. 18 Jahren (Anwendungsgebiete A, B und D) [72-74]. Im Rahmen des pädiatrischen klinischen Entwicklungsprogramms wurde für Säuglinge im vorliegenden Anwendungsgebiet die adäquate,	wird von einer Übertragbarkeit der positiven Effekte von Ivacaftor ausgegangen. Hierbei wird insbesondere auf den Vorteil von Ivacaftor beim Endpunkt „BMI z-Score“ abgestellt. Die G551D-Mutation stellt die häufigste Gating-Mutation im CFTR-Gen dar. Das Vorliegen dieser Mutation war Einschlusskriterium für die bereits genannten Studien 103 und 102, in denen ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden konnte. So wurde bei den Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und bei den älteren Patienten ab 12 Jahren ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet7. Die Effekte einer Ivacaftor-Behandlung bei Patienten ab 6 Jahren mit einer der o.g. Gating-Mutationen (nicht-G551D) wurde wiederum in der 8-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten Cross-over Studie 111 untersucht8. Gegenüber BSC zeigten sich Vorteile im Endpunkt FEV_1 sowie in den Domänen Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung des Fragebogens CFQ-R bei Patienten ab 14 Jahren. Auch für den Endpunkt BMI z-Score konnte ein Vorteil von Ivacaftor gegenüber BSC gezeigt werden, wobei die Relevanz des Ausmaßes nicht abschließend beurteilt werden konnte, da bereits zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen Werte im normalen Bereich vorlagen. Da die 8-wöchige Studiendauer zur Beurteilung der Nachhaltigkeit patientenrelevanter Endpunkte zu kurz war, wurden die Feststellungen der Zulassungsbehörde EMA14 berücksichtigt, in denen von einer hinreichenden Übereinstimmung der Daten zwischen Woche

14 Assessment Report; EMEA/H/C/002494/II/0009 vom 26. Juni 2014; verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
körpergewichtsangepasste Dosierung von Ivacaftor sowie die optimale Darreichungsform gefunden [81]. Damit waren für Ivacaftor im Patientenkollektiv im zu bewertenden Anwendungsgebiet vergleichbare Effekte zu erwarten, wie sie in den Anwendungsgebieten D (erwachsene CF-Patienten mit R117H-Mutation), A und B (CF-Patienten im Alter ab 6 Jahren mit G551D-Mutation bzw. mit einer der folgenden Gating-Mutationen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) gezeigt werden konnten. Demnach ist hinsichtlich des Wirkmechanismus von Ivacaftor kein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, wodurch die Vergleichbarkeit des Wirkprinzips gegeben ist. <u>Vergleichbarkeit des natürlichen Verlaufs der CF bei Patienten mit der gleichen Mutation</u> Die CF ist eine genetisch bedingte, multisystemische, chronisch progrediente Erkrankung, wobei je nach vorliegender krankheitsverursachender Mutation der Erkrankungsverlauf (v. a. hinsichtlich der pulmonalen und Pankreasschäden) vorherbestimmt wird. Dabei sind die zeitlichen Muster der Progression der Symptome abhängig vom Mutationstyp [82]. Die Säuglinge der Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes haben die gleichen krankheits-verursachenden Mutationen wie die Populationen in den verschiedenen Anwendungsgebieten der älteren CF-Patienten [72-74]. Ein vergleichbarer Verlauf der Erkrankung ist zu erwarten, auch wenn grundsätzlich die Symptome der CF individuell sehr unterschiedlich sein können und sich erheblich in Schwere und zeitlichem Verlauf zwischen einzelnen CF-Patienten unterscheiden können. Bei einem natürlichen Verlauf ohne therapeutische Maßnahmen schreitet die Erkrankung ungehindert voran und die Symptome werden mit zunehmendem Alter	8 in Studie 111 und Woche 24 in den Studien 102 und 103 ausgegangen wird. Insgesamt wurde in dieser Patientengruppe ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber BSC festgellt8. Im Hinblick auf die festgestellten positiven Effekte bei Patienten mit einer G551D-Mutation7 und unter der Annahme, dass sowohl bei Patienten mit einer G551D-Mutation als auch bei Patienten mit diversen Gating-Mutationen (nicht G551D)8 vergleichbare Wirkungen durch eine Ivacaftor-Behandlung erzielt werden, wird bei der Bewertung der hier zu betrachtenden Säuglingen im Alter von 4 bis < 6 Monaten der festgestellte Zusatznutzen von Ivacaftor bei der Behandlung von älteren Patienten insbesondere von den über 12-Jahrigen mit einer G551D-Mutation7 sowie zusätzlich von Kindern ab 6 Jahren jeweils mit einer G551D-Mutation7 bzw. mit diversen Gating-Mutationen (nicht G551D)8 berücksichtigt. Die daraus abgeleitete Übertragbarkeit des Zusatznutzens ist auf Basis der vorher dargelegten Argumentation auf jüngere Patienten, in der vorliegenden Nutzenbewertung auf die 4 bis < 6 Monate alten Säuglinge - mit zystischer Fibrose und gleichen Gating-Mutationen, sachgerecht.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ausgeprägter [83, 84]. Bei den Säuglingen im vorliegenden Anwendungsgebiet H ist die Erkrankung noch nicht so weit fortgeschritten wie bei den älteren CF-Patienten mit den gleichen Mutationen (Anwendungsgebiete D, A und B) [72-74]. Organstörungen sind noch nicht so stark ausgeprägt, aber definitiv vorhanden und sie werden im weiteren Verlauf ebenso irreversibel. Bei Säuglingen mit Gating-Mutationen sind trotz schwierig zu erfassender Lungenfunktionseinbußen bereits deutliche Symptome und Manifestationen der CF zu erkennen. Erste CF-Symptome sind nach der Geburt häufig, insbesondere gastrointestinale Symptome wie Obstipation und Obstruktion bis hin zum Mekoniumileus [14]. Auch bei Säuglingen mit einer R117H-Mutation, bei der die Aktivität des CFTR nicht vollständig aufgehoben ist und die Erkrankung, im Gegensatz zu anderen Gating-Mutationen und Klasse II-Mutationen langsamer progredient erscheint und dadurch die Illusion einer milderen Erkrankung erweckt wird [8], lassen sich bereits bei Diagnose im Kindesalter CF-typische Symptome und Organschäden wie eine verringerte Lungenfunktion, ein schlechterer Ernährungsstatus, eine Pankreasinsuffizienz und eine Besiedlung mit Pseudomonas aeruginosa feststellen [12]. Erhöhte Chloridwerte im Schweiß sind bereits im Säuglingsalter messbar. In diesem Zusammenhang wird deutlich, wie wichtig ein frühzeitiger Behandlungsbeginn und somit die Sekundärprävention bei jungen CF-Patienten ist. Bereits in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung einzugreifen, kann den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen bzw. die Progression verlangsamen [66, 67, 85, 86]. Lebensverkürzende Komplikationen wie pulmonale Exazerbationen und irreversible Organschäden, insbesondere an Lunge und Pankreas,	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
können verhindert oder zumindest möglichst lange hinausgezögert werden [83, 84, 87]. In mehreren vergleichenden Kohortenstudien (auf der Basis von internationalen CF-Registern) hat sich wiederholt bestätigt, dass Patienten mit früherem Behandlungsbeginn nach „Frühdiagnose“ durch ein Neugeborenen-Screening permanent eine bessere Lebensqualität, verringerte Symptomatik und weniger CF-Komplikationen aufweisen und sogar einen Überlebensvorteil erreichen [59-63]. In diesem Zusammenhang sind sowohl die verbindliche Einführung des Neugeborenen-Screenings auf CF in Deutschland seit dem 01. September 2016 hervorzuheben [57] als auch die Leitlinienempfehlungen zum frühen Therapiebeginn bei CF mit CFTR-Modulatoren [58, 87, 88]. Zusammenfassend ist hinsichtlich des Erscheinungsbildes der CF zwar ein altersabhängiger Unterschied zu erwarten, der ist aber durch den progressiven Verlauf der Erkrankung gegeben. Der Krankheitsverlauf an sich ist jedoch bei CF-Patienten mit der gleichen Mutation vergleichbar. Auch der G-BA bestätigte bereits im Rahmen verschiedener Nutzenbewertungsverfahren, dass die pathophysiologischen Hintergründe – also die Störung im Chlorid-Kanal – für die Patientenpopulation verschiedener Altersklassen identisch sind [42, 44-46]. <u>Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der älteren Population ab 6 bzw. 18 Jahren auf die jüngere hier relevante Population der Patienten ab 4 bis <6 Monate</u> Insgesamt zeigten sich im Hinblick auf Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit/Verträglichkeit bei den jüngeren CF-Patienten, die eine R117H-Mutation bzw. eine bestimmte Gating-Mutation aufweisen (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder	In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen ab 6 bzw. 12 Jahren auf Säuglinge im Alter von 4 bis 6 Monaten mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S549R), in den relevanten Studien hinreichend ähnliche Ergebnisse wie bei den älteren CF-Patienten mit den gleichen Mutationen: Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Ivacaftor bei CF-Patienten ab einem Alter von 18 Jahren mit einer R117H-Mutation wurden vom G-BA bereits – auf Grundlage der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie VX11-770-110 sowie der zugehörigen Rollover Studie VX12-770-112 [74] – bewertet und mit einem Zusatznutzen beschieden [77]. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie mit Ivacaftor bei CF-Patienten ab einem Alter von 6 Jahren mit den gleichen Gating-Mutationen wie im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden anhand der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien VX08-770-102 und VX08-770-103 bzw. VX12-770-111 für Patienten mit Gating-Mutationen ab 6 Jahren [72, 73] ebenfalls bereits vom G-BA bewertet und mit einem Zusatznutzen beschieden [40, 41]. Basierend auf ihren Leitlinien hat die EMA für die Zulassung von Ivacaftor im vorliegenden Anwendungsgebiet die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit älterer Kohorten auf die jüngeren Patienten übertragen und in ihrer Beurteilung berücksichtigt [81, 89]. *Chlorid-Konzentration im Schweiß* Bei den Säuglingen in der Studie VX15-770-124 ist insbesondere die gezeigte Verminderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß (mittlere Verminderung um 50,0 mmol/l), die bereits nach 2 Wochen Behandlung zu beobachten war und über die 24 Wochen Beobachtungsphase stabil blieb, hervorzuheben. Dies entspricht auch den Ergebnissen der älteren Populationen: Bei den erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutation wurde unter Ivacaftor eine entsprechend deutliche Senkung der	Altersgruppe, angenommen wird. Der Zusatznutzen ist aber nicht quantifizierbar, da die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt. *Schweißchloridkonzentration* Die Messung von Chloridwerten im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Schweißchlorid-Konzentration in der ähnlichen Größenordnung nachgewiesen, die statistisch signifikant einer bisher nicht erreichten Verbesserung des therapierelevanten Nutzens entspricht [74]. Zugleich wurde bei Patienten mit Gating-Mutationen ab 6 Jahren eine deutliche Verminderung dieses Parameters im Mittel in der gleichen Größenordnung wie für Säuglinge mit CF des zu bewertenden Anwendungsgebietes H erreicht [72, 73]. Auch bei Säuglingen und (Klein-)Kindern mit CF im Alter von 6 Monaten bis <6 Jahren (Anwendungsgebiete F, E und C) konnte jeweils eine signifikante Verminderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß nachgewiesen werden [90-92]. Die Senkung der Chlorid-Konzentration im Schweiß ist ein wesentlicher Surrogatparameter, der die Verbesserung der CFTR-Aktivität direkt belegt, und zeigt, dass Ivacaftor kausal wirkt. Der Parameter ist als Biomarker der CFTR-Funktion anerkannt und korreliert mit dem klinischen Phänotyp [93]. Da im klinischen Alltag enorme Verbesserungen hinsichtlich der Chlorid-Konzentration im Schweiß durch Ivacaftor sowohl bei den kleinen Kindern als auch bei den Jugendlichen oder den Erwachsenen zu sehen sind und insbesondere der molekulare Wirkmechanismus von Ivacaftor genau bekannt ist, sehen Experten die Senkung der ChloridKonzentration im Schweiß als hinreichend für den Evidenztransfer an [67]. So wurde im Anhörungsverfahren für Ivacaftor (Vorgangsnummern D-431, D-476-481) festgestellt: *„[…] Der Schweißtest ist ein Biomarker für die CFTR-Funktion. Wir sehen eine Verbesserung bei Patienten im oberen Normbereich des Schweißchlorids. Wir sind bei 50 Prozent der CFTR-Funktion bei Gesunden. Sie fragten nach der Übertragbarkeit. Die Verbesserung des Schweißchloridwertes war bei den kleinen Kindern*	In Studie 124 zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Schweißchlorid-Werte nach 24 Wochen.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mindestens so groß bzw. größer als bei den Jugendlichen oder den Erwachsenen. Das ist die Übertragbarkeit einer molekularen Therapie, wenn man so will“ [67]. Auch die EMA begründete in Zulassungsverfahren zu Ivacaftor den klinischen Nutzen vor allem aufgrund der Verbesserung dieses Parameters in der Altersgruppe der Säuglinge und (Klein-)Kinder [81, 94-96]. *Pulmonale Exazerbationen/CF-bedingte Hospitalisierungen* In Hinblick auf pulmonale Exazerbationen trat bei 33,3% aller Säuglinge in Studie VX15-770-124 eine Exazerbation auf. Eine CF-bedingte Hospitalisierung trat während der 24 Wochen Behandlung in der Studie bei 16,7% aller Säuglinge auf. Zwar ergab sich für die erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutation bei den pulmonalen Exazerbationen kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zum Placebo-Arm, jedoch konnten bei Hospitalisierungen und i.v. Antibiotikabehandlungen aufgrund pulmonaler Exazerbationen jeweils numerische Vorteile für Ivacaftor hinsichtlich der Anzahl betroffener Patienten und der entsprechenden Ereignisrate beobachtet werden [74]. Für Patienten mit Gating-Mutationen ab 6 Jahren zeigte sich hingegen eine substanzielle und dauerhafte Verbesserung von pulmonalen und extrapulmonalen Parametern u. a. in einer Verlängerung des ereignisfreien Intervalls ohne pulmonale Exazerbationen [72, 73]. Allgemein lässt sich feststellen, dass die Anzahl pulmonaler Exazerbationen mit zunehmendem Alter bei CF-Patienten kontinuierlich	*Pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen* Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. In der Studie 124 wurden zwei verschiedene Definitionen für pulmonale Exazerbationen genutzt. Auch unter Einbeziehung beider Definitionen zeigt sich eine sehr geringe Häufigkeit der pulmonalen Exazerbationen in dieser Altersgruppe. Gleiches gilt für Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ansteigt [7, 97-99]. Dies zeigt sich nicht nur bei den Erwachsenen [74] sondern in der Studie VX15-770-124 bereits auch bei den Säuglingen und Kleinkindern in den Kohorten im Alter ab 6 Monaten bzw. ab 12 Monaten: So wurde bei 63,3% bzw. 42% in den Anwendungsgebieten F und E eine pulmonale Exazerbation verzeichnet [90, 91]. Diese Ergebnisse deuten auf ein Kontinuum des Krankheitsverlaufs hin – bedingt durch identische pathophysiologische Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal), wie auch vom G-BA in verschiedenen Nutzenbewertungsverfahren bestätigt wurde [42, 44-46] – und unterstreichen die Notwendigkeit einer frühen Intervention im Säuglingsalter, um eine hohe Anzahl pulmonaler Exazerbationen und die damit einhergehende Verschlechterung der Lungenfunktion sowie eine Lebensverkürzung zu vermeiden. Bezüglich der Senkung der Chlorid-Konzentration im Schweiß und pulmonaler Exazerbationen/CF-bedingte Hospitalisierungen wurde bei den Säuglingen, (Klein-)Kindern und Erwachsenen ein weitgehend konsistentes Bild festgestellt. *Weitere Morbiditätsendpunkte* In Bezug auf Körpergewicht und Körpergröße zeigte sich in der Studie VX15-770-124 anhand der z-Scores des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße und der z-Scores für Körpergröße und Körpergewicht eine numerische Verbesserung nach 24 Wochen und Werte oberhalb des 50. Perzentils der Referenzpopulation, was insgesamt für ein physiologisches Wachstum während der Studie spricht. Die z-Scores des Körpergewichts und der Körpergröße sind	*Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße – z-Scores* In der Studie 124 wurde die Veränderung des z-Scores von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen als Endpunkt erhoben. Das Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße ist für die vorliegende Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Parameter, die bei Kindern hilfreich sind, um die Beeinträchtigung von Wachstum und Gewichtszunahme einzuschätzen. Die erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutation zeigten weder unter Ivacaftor noch im Kontroll-Arm eine relevante Veränderung im Body Mass Index (BMI) [74], für Patienten mit Gating-Mutationen ab 6 Jahren lassen sich jedoch vergleichbare und somit unterstützende Ergebnisse wie für Säuglinge mit CF des zu bewertenden Anwendungsgebietes finden. Auch hier zeigte sich eine Normalisierung des Körpergewichts [72, 73]. Hervorzuheben ist auch die bei allen Säuglingen im Laufe der Studie erreichte Pankreassuffizienz und der deutliche Anstieg der fäkalen Elastase-1 um 181,0 µg/g im Mittel, was besonders eindrücklich auf eine Restitution bzw. den Erhalt der Pankreasfunktion hinweist, deren Verlust bei der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet H ansonsten bisher als irreversibel galt. Auf eine Reduktion von Pankreasgewebeschäden unter der Therapie mit Ivacaftor lässt darüber hinaus die deutliche Verbesserung der IRT-Messwerte um -593,8 ng/ml im Mittel schließen. Auch in den Patientenpopulationen der (Klein-)Kinder mit Gating-Mutationen im Alter von 6 Monaten bis <6 Jahren (Anwendungsgebiete F, E bzw. C [90-92]) konnten unter Behandlung mit Ivacaftor hinsichtlich dieser Parameter deutliche Verbesserungen erzielt werden. Die Ergebnisse sprechen für eine offenbare Reversibilität eines bereits eingetretenen Pankreasfunktionsverlusts durch diesen im Krankheitsverlauf frühzeitigen Einsatz, was hinsichtlich der Langzeitperspektive für die Patienten ein ganz entscheidendes Ergebnis ist, auch gerade für Patienten mit der R117H-Mutation, die meistens zunächst eine ausreichende Pankreasfunktion aufweisen, jedoch ein	gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern und Säuglingen mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt. Die eingeschlossenen Säuglinge wiesen bereits bei Beginn der Studie ein Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße auf, was im Normbereich der gesunden Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts liegt (z-Score). Zum Studienende zeigten sich keine Veränderungen des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße zu Baseline. Es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit das zunehmende Alter und die Entwicklung der Patienten das Ergebnis beeinflusst.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erhöhtes Risiko besitzen, eine Pankreasinsuffizienz im weiteren Verlauf der Erkrankung zu entwickeln [8]. Ein frühes Eingreifen zur Verhinderung der Pankreasinsuffizienz ist sowohl bei Patienten mit der R117H-Mutation als auch bei Patienten mit Gating-Mutationen aus den beschriebenen Gründen sinnvoll. Aus den Ergebnissen lässt sich schließen, dass bei früher Intervention Verbesserungen in der Körperstatur und -entwicklung erreicht werden, die auch langfristig zu einer Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lungenfunktion beitragen. Vor dem Hintergrund des progressiven Verlaufs der Erkrankung kann so das wichtige Therapieziel „Verlangsamung der Krankheitsprogression“, das auch der G-BA als bedeutend einstuft, erreicht werden [64, 65]. Damit kann aus den Ergebnissen der nicht vergleichenden Zulassungsstudie VX15-770-124 konstatiert werden, dass die Wirkung von Ivacaftor – bei vergleichbarer Bioverfügbarkeit zu den älteren Patienten der vorhergehenden Anwendungsgebiete (F, E bzw. C, [90-92]) – eindeutig vorhanden ist. *Sicherheit/Verträglichkeit* Es traten in der Studie VX15-770-124 keine unerwünschten Ereignisse auf, die mit der Studienmedikation assoziiert waren. In Bezug auf die Inzidenz und das Muster der häufigsten unerwünschten Ereignisse in der Studie VX15-770-124 zeigten sich keine auffälligen Abweichungen zu den Anwendungsgebieten der erwachsenen CF-Patienten mit R117H-Mutation oder der CF-Patienten im Alter ab 6 Jahren mit Gating-	<u>Nebenwirkungen</u> Unerwünschte Ereignisse traten bei allen Säuglingen auf, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erlitt ein Patient (16,7 %). Kein Patient brach die Behandlung mit Ivacaftor aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mutationen, sodass für Säuglinge im vorliegenden Anwendungsgebiet H von einer guten Verträglichkeit ausgegangen werden kann. Sicherheitsergebnisse zu Ivacaftor liegen zudem sowohl aus weiteren klinischen Studien als auch aus dem Versorgungsalltag bei Patienten ab einem Alter von 4 Monaten vor. Diesbezüglich ist zu beachten, dass das Sicherheitsprofil von Ivacaftor grundsätzlich unabhängig von der zugrundliegenden Mutation besteht und somit auch für andere CF-Patienten in derselben Altersklasse zutrifft.	**Kurzfassung der Bewertung** Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Ivacaftor (Kalydeco®). Das hier bewertete Anwendungsgebiet umfasst Säuglinge mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R.

Zusammenfassung Zusammenfassend wurden in den Kategorien Mortalität, Morbidität (pulmonale Exazerbationen, Körpergewicht und Körpergröße, Chlorid-Konzentration im Schweiß sowie Pankreasfunktion) und Sicherheit/Verträglichkeit für Säuglinge hinreichend ähnliche, gleichgerichtete klinische Effekte wie für Erwachsene (Anwendungsgebiet D) bzw. (Klein-)Kinder (Anwendungsgebiete A, B für Kinder ab 6 Jahren, bzw. C, E und F für Säuglinge und Kleinkinder ab 2 Jahren bzw. 12 oder 6 Monaten) mit gleichen Mutationen beobachtet. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass der Altersunterschied hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit von Ivacaftor keine Rolle spielt. Zwar sind aufgrund des progredienten Charakters der Erkrankung viele Symptome bei den (Klein-)Kindern noch nicht so stark ausgeprägt wie bei den Erwachsenen. Jedoch unterstreicht dies nur die Notwendigkeit eines frühzeitigen Therapiebeginns. Insbesondere kann bei einer langfristigen Behandlung von CF-Patienten mit R117H- bzw. mit Gating-Mutationen im vorliegenden Anwendungsgebiet, d. h. mit frühzeitigem Behandlungsbeginn ab einem Alter von 4 Monaten, eine deutliche Verbesserung des Gesundheitszustandes und eine verlängerte Lebensdauer der Patienten erwartet werden. In der Gesamtschau sind die Kriterien 1 bis 3 des Konzepts der Vergleichbarkeit zwischen den Populationen in den Anwendungsgebieten H (jüngere Patienten) und D, A, B (ältere Patienten) erfüllt. Somit kann die Evidenz der älteren Populationen auf die Populationen im vorliegenden Dossier übertragen und für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Analog zur EMA hat der G-BA bereits in anderen Nutzenbewertungsverfahren zu Indikationserweiterungen von Ivacaftor und einem anderen CFTR-Modulator auf jüngere Patientenpopulationen anerkannt, dass in unterschiedlichen Altersgruppen eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung sowie eine vergleichbare Pathophysiologie bestehen.	Kalydeco® wurde als Orphan Drug zugelassen, hat jedoch die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige, offene Phase III-Studie VX15-770-124 vor. Obgleich die Studie aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, liefert sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens. Aufgrund fehlender vergleichender Daten wurden die Ergebnisse von Studien mit Ivacaftor bei älteren Patienten herangezogen. Anhand dieser Studien wurde sowohl bei den 6- bis 11-jährigen Kindern mit G551D-Mutation[7] als auch bei Patienten ab 6 Jahren mit anderen Gating-Mutationen (nicht G551D)[8] ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, und bei Patienten ab 12 Jahren mit G551D-Mutation[7] ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, jeweils gegenüber BSC abgeleitet. Insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor von den älteren Patienten ab 6 bzw. 12 Jahren auf die hier zu betrachtenden 4- bis < 6 Monate alten Säuglinge angenommen wird. Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Darüber hinaus stellte der G-BA auf Basis der Studiendaten für die verschiedenen Altersstufen fest, dass ein vergleichbares pharmakokinetisches Profil sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit des CFTR-Modulators vorliegen. Die Funktionsweise ist aus Sicht des G-BA unabhängig vom Alter [45]. Vor dem beschriebenen Hintergrund und aufgrund der Tatsache, dass der G-BA auch für die ebenfalls in der Studie VX15-770-124 untersuchten Kohorten der Kleinkinder ab 12 bis <24 Monate (Anwendungsgebiet E) und 6 bis <12 Monate (Anwendungsgebiet F) in den entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren aufgrund eines Evidenztransfers einen Zusatznutzen beschieden hat [44, 45], ergibt sich auch für die Nutzenbewertung der im vorliegenden Anwendungsgebiet dargestellten Säuglinge mit einer R117H- oder einer Gating-Mutation im CFTR-Gen die Möglichkeit und Notwendigkeit eines Evidenztransfers, um eine adäquate Bewertung des Zusatznutzens vorzunehmen. **Fazit** Ivacaftor, der erste in dieser sehr jungen Patientenpopulation zugelassene CFTR-Modulator, kann den therapeutischen Bedarf in der Behandlung der CF decken und ermöglicht somit eine frühzeitige kausale CF-Therapie. Die hier relevante Zulassungserweiterung auf Säuglinge ab 4 bis <6 Monaten schließt sich unmittelbar (d. h. ohne „Alters-Lücke“) an die kürzlich bewerteten Kollektive der 6 bis <12 Monate und der 12 bis <24 Monate alten Patienten an. Dieses Kollektiv wiederum wird nach oben unmittelbar erweitert durch die Patienten ab 2 bis 5 Jahre und die Patienten ab 6 Jahren. Dieses breite Alterskontinuum stellt bei gemeinsamer Betrachtung – gerade wegen der bekannten und allgemein anerkannten Progredienz der Erkrankung	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bei Behandlung mit der zVT – eine umso belastbarere Basis für das Übertragbarkeitsargument dar. Vor dem Hintergrund einer schweren, lebensverkürzenden Erkrankung mit einer progredienten Akkumulation der Symptomlast ist für Ivacaftor unter Berücksichtigung der Evidenz der älteren Populationen ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** festzustellen. Ivacaftor trägt maßgeblich zur Reduktion der klinischen, multisystemischen Manifestationen der CF bei und führt so zu einem verbesserten Gesundheitszustand und einer erhöhten Lebenserwartung.	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
A20-99: S. 9 A20-100: S. 12	Anmerkung: **Aus Sicht des IQWiG liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Ivacaftor im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet keine geeigneten Daten vor. Vertex möchte im Folgenden anhand der in der Studie VX15-770-124 erhobenen und speziell für die Patientenpopulation der Säuglinge ab 4 bis <6 Monate relevanten Endpunkte die Eignung der Daten für die Bewertung des Zusatznutzens darlegen.** Die Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß, die Körpergewicht z-Scores und Veränderung der fäkalen Elastase-1 sowie Verminderung des IRT stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet wichtige Endpunkte dar, die für Patienten eine hohe Relevanz aufweisen. <u>Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß:</u> Die Messung der Schweißchlorid-Konzentration mittels quantitativer Pilocarpin-Ionotophorese dient der direkten Erfassung der CFTR-Aktivität *in vivo* und stellt das häufigste Werkzeug hierfür dar. Bei gesunden Menschen ist der Schweiß	<u>Ergebnisse der Studie 124 (Kohorte 7)</u> <u>Mortalität</u> In der Studie 124 traten bei den 4 bis < 6 Monate alten Säuglingen unter der Behandlung mit Ivacaftor keine Todesfälle auf. <u>Morbidität</u> *Pulmonale Exazerbationen und Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen* Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. In der Studie 124 wurden zwei verschiedene Definitionen für pulmonale Exazerbationen genutzt. Auch unter Einbeziehung beider Definitionen zeigt sich eine sehr geringe Häufigkeit der pulmonalen Exazerbationen in dieser Altersgruppe. Gleiches gilt für Hospitalisierungen wegen pulmonaler Exazerbationen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aufgrund der Absorption des Chlorids durch CFTR und des Natriums durch epitheliale Natriumkanäle bezüglich Chlorid und Natrium vor Erreichen der Hautoberfläche hypoton, d. h., der Schweiß hat eine geringe Chlorid-Konzentration. Aufgrund der verminderten CFTR-Aktivität bei Patienten mit CF werden Chloridionen unzureichend rück-resorbiert, was zu einer erhöhten Konzentration von Chlorid im Schweiß führt [2]. Eine Chlorid-Konzentration im Schweiß von 60 mmol/l wird dabei als positiver Befund für CF angesehen, während Konzentrationen von <30 mmol/l als physiologisch betrachtet werden [100]. Für eine genetische Erkrankung, die einen Defekt an Chloridionenkanälen bewirkt, wird auch in Fachkreisen der Schweißtest als wichtiger Endpunkt zur Erfassung der CFTR-Funktion angesehen [65]. Der Parameter wird verwendet, um das Ausmaß des Effekts von CFTR-Modulatoren auf die Funktionsfähigkeit der CFTR-Proteine *in vivo* zu beurteilen [101]. Die Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß gibt direkt Aufschluss über die CFTR-Funktion und erfasst somit das Ausmaß des Therapieeffekts. Dadurch werden die nächsten Behandlungsentscheidungen eines CF-Patienten direkt beeinflusst, was wiederum Auswirkungen auf die Prognose hat. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass auch in anderen Indikationen ein allgemein anerkannter diagnostischer Marker als Surrogatparameter für die Wirksamkeit einer Therapie	*Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße – z-Scores* In der Studie 124 wurde die Veränderung des z-Scores von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen als Endpunkt erhoben. Das Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße ist für die vorliegende Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern und Säuglingen mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt. Die eingeschlossenen Säuglinge wiesen bereits bei Beginn der Studie ein Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße auf, was im Normbereich der gesunden Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts liegt (z-Score). Zum Studienende zeigten sich keine Veränderungen des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße zu Baseline. Es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit das zunehmende Alter und die Entwicklung der Patienten das Ergebnis beeinflusst. *Schweißchloridkonzentration*

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vom IQWiG und G-BA anerkannt wird. Als Beispiel ist hier die Indikation chronische Hepatitis C zu nennen, in der erstmals 2011 der Endpunkt „dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR)“ als ausreichend valider Surrogatendpunkt für das Auftreten von hepatozellulären Karzinomen anerkannt und zur Ableitung eines Zusatznutzens heran gezogen wurde, obwohl diese Einschätzung nur auf Daten aus Beobachtungsstudien beruht und keine formale Validierung erfolgte [102]. Die Validität dieses Surrogatendpunktes sowie dessen Eignung zur Ableitung eines Zusatznutzens wurde kürzlich in den Nutzenbewertungen von Sofosbuvir bzw. Ledipasvir/Sofosbuvir vom IQWiG sowie G-BA erneut bestätigt [103-106]. Das IQWiG sowie der G-BA argumentieren dazu, dass die nahezu 100%-ige Ansprechrate, die die Patienten unter einer Therapie mit Sofosbuvir bzw. Ledipasvir/Sofosbuvir in der bewertungsrelevanten einarmigen Studie jeweils erreichten, unter beobachtendem Abwarten unwahrscheinlich ist und dass somit auch ohne Vorliegen einer direkt vergleichenden Studie für das SVR ein Vorteil für die jeweiligen Therapien ableitbar sei [103-106]. Der G-BA hält das SVR sogar für grundsätzlich patientenrelevant. In der Indikation CF zeigt der Schweißchlorid als anerkannter Biomarker, der mit der Pankreassuffizienz und der Lungenfunktionseinschränkung korreliert [93], ebenso im Rahmen der Diagnose die Erkrankung direkt an. Unter BSC ist eine	Die Messung von Chloridwerten im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet. In Studie 124 zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Schweißchlorid-Werte nach 24 Wochen. <u>Lebensqualität</u> Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 124 nicht untersucht. <u>Nebenwirkungen</u> Unerwünschte Ereignisse traten bei allen Säuglingen auf, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erlitt ein Patient (16,7 %). Kein Patient brach die Behandlung mit Ivacaftor aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Verbesserung des Schweißchlorids unwahrscheinlich, die Therapie mit CFTR-Modulatoren dagegen bewirkt teilweise eine Verbesserung hin zum diagnostischen Grenzbereich, deutlich unterhalb des diagnostischen Schwellenwertes für die pathologische Chlorid-Konzentration. Somit ist das Therapieansprechen unter Ivacaftor und damit die Wirksamkeit direkt messbar. Neben der bedeutenden diagnostischen Relevanz hat die ChloridKonzentration im Schweiß auch durch einen möglichen hohen Salzverlust bei CF-Patienten im Sommer therapeutische Relevanz. Die Leitlinie empfiehlt bei Anstrengung im heißen Klima Kochsalz zu ersetzen [22]. Besonders bei Säuglingen in der Gedeihphase wird eine individuell angepasste, tägliche Kochsalzgabe mit der Nahrung empfohlen [58]. Der Biomarker Schweißchlorid wurde – nach der sukzessiven Evidenzgenerierung über verschiedene Mutations- und alle Altersgruppen hinweg – wie zuvor auch im Rahmen der pädiatrischen Zulassung von Ivacaftor für Patienten mit einer R117H- oder einer Gating-Mutation von der EMA für die Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen. Die EMA sieht in der deutlichen, signifikanten Absenkung der Schweißchlorid-Konzentration einen Beleg für die multisystemische Wirksamkeit und den damit einhergehenden klinischen Nutzen von Ivacaftor [81].	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nach Auffassung von Vertex sollte daher die „Veränderung der Chlorid-Konzentration im Schweiß“ als patientenrelevanter Parameter hinsichtlich Morbidität eingestuft werden. Auch der G-BA erkennt den Stellenwert dieses Parameters für die Diagnose an: *„Die Messung von Chloridwerten im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnoseerstellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchlorid-Konzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet“* [42-45, 107, 108]. <u>Veränderung der z-Scores von Körpergewicht, Körpergröße sowie des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße:</u> Bei Kindern mit CF stellen das Körpergewicht und die Körpergröße sowie das Verhältnis der beiden Größen zueinander wichtige Morbiditätsparameter dar, um den Entwicklungszustand bzw. das Ausmaß von potenziellen Entwicklungsstörungen zu beurteilen. Die Untersuchung entsprechender physiologischer Parameter in pädiatrischen CF-Studien wird auch in den aktuellen Richtlinien der EMA empfohlen [109].	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Betrachtung der z-Scores, die in Bezug auf das Alter und Geschlecht der Säuglinge standardisiert wurden, ermöglicht dabei eine objektive Einschätzung, inwieweit ihr normales Wachstum oder die Gewichtszunahme beeinträchtigt sind. Der z-Score des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße bezeichnet den in Bezug auf die Körpergröße, das Alter und das Geschlecht standardisierten z-Score des Körpergewichts. Die z-Scores wurden jeweils anhand der World Health Organization (WHO) Child Growth Standards für Kinder im Alter von 0 bis 24 Monaten berechnet: https://www.cdc.gov/growthcharts/who_charts.htm Der z-Score eines Patienten stellt ein standardisiertes Maß der Abweichung seines konkreten Messwerts vom durchschnittlichen Wert der Referenzpopulation dar. Ein z-Score von -2 gilt allgemein als Schwellenwert für die Notwendigkeit einer Ernährungsintervention [110]. Da es sich bei den z-Scores um Größen handelt, die an die normalen Wachstumsverhältnisse der Referenzpopulation angepasst sind, weisen Verbesserungen unter Ivacaftor einen für Säuglinge physiologischen Ernährungszustand aus, der zu einer verbesserten Langzeitprognose bei CF führen kann. Denn	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Malnutrition (Mangelernährung) ist ein Prädiktor für eine schlechte Lungenfunktion [22, 111]. Folglich weisen sowohl ein unter Ivacaftor-Therapie normalisierter Körpergewicht-z-Score, als auch eine Zunahme des z-Scores insbesondere bei Kindern darauf hin, dass Gedeihstörungen vermieden werden und somit die Langzeitprognose der Patienten verbessert wird. Der G-BA hat bei Säuglingen mit CF im Alter von 6-11 Monaten den z-Score des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße bereits als patientenrelevanten Morbiditätsparameter eingeschätzt, da Entwicklungsstörungen und eine gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der CF gehören [45]. Klinische Experten konstatierten im Anhörungsverfahren zu Ivacaftor für CF-Patienten im Alter von 6-11 Monaten, „*dass die Gewichts- und Längenentwicklung, das Gedeihen im ersten Lebensjahr der Hauptfaktor ist, der letztendlich Lebenserwartung, Lebensqualität und Lungenfunktion später bestimmt*“ [66]. Eine Normalisierung des Körpergewichts kann, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit charakteristischem, krankheitsbedingtem Untergewicht, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Ebenso kann die Verhinderung von krankheitsbedingtem Untergewicht bei	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	normalgewichtigen Patientinnen und Patienten als patientenrelevant eingeschätzt werden. Daher sind nach Auffassung von Vertex die z-Scores des Körpergewichts, der Körpergröße und des Verhältnisses von Körpergewicht zu Körpergröße in der Altersgruppe der Patienten ab 4 bis <6 Monaten als valide Messgrößen für die Abbildung einer Entwicklungsstörung bzw. einer Malnutrition als direkt patientenrelevant anzusehen. <u>Veränderung der fäkalen Elastase-1 und Veränderung des IRT</u> Wie bereits in Modul 4 des hier relevanten Nutzendossiers erläutert, gilt die fäkale Elastase-1 als Marker für eine Pankreasinsuffizienz, welche allgemein als schwerwiegende und frühe Manifestation der CF gilt [80, 112]. Auch erhöhte IRT-Messwerte deuten auf Pankreasgewebsstress hin, der wiederum mit eingeschränkter Pankreasfunktion assoziiert sein kann [6, 17, 18]. IRT ist aus diesem Grund auch der erste Parameter, der im Rahmen des Neugeborenen-Screenings auf CF gemessen wird [113]. Es handelt sich um eine Vorstufe eines Verdauungsenzyms, das aufgrund der krankheitsbedingten Verlegung der Pankreasgänge und damit einhergehender Entzündung nicht in den Dünndarm gelangt, wo es für die Verdauung nötig wäre, sondern ins Blut ausgeschwemmt wird. Die ursächliche Störung der Chloridionenkanäle exokriner Drüsen führt über die Produktion von	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zähem Sekret zu Obstruktionen, Entzündungen und Infektionen mit konsekutivem Umbau (Fibrose) und Funktionsverlust von Organen, vor allem von Lunge und Pankreas, aber auch von oberen Atemwegen, Leber, Darm und männlichen Geschlechtsorganen [114]. Erste CF-Symptome treten häufig unmittelbar nach der Geburt auf [14]. Bis zu 90% der Neugeborenen mit CF entwickeln eine Pankreasinsuffizienz im ersten Lebensjahr [6]. Auch als Ursache mangelnden Gedeihens steht bei CF-Patienten die exokrine Pankreasinsuffizienz im Vordergrund [22, 115]. Die Klärung der Pankreasfunktion ist daher bei jedem neu diagnostizierten CF-Patienten unerlässlich. Als Screening-Methode hat sich die Bestimmung des Enzyms fäkale Elastase-1 bewährt [22, 115]. Der Laborwert ist einfach zu bestimmen und gibt zuverlässig Aufschluss über die diesbezügliche Prognose und die Behandlung von CF-Patienten [112]. Hierbei zeigen Werte <200 µg/g eine Pankreasinsuffizienz, Werte <50 µg/g eine schwere Pankreasinsuffizienz auf; Werte >200 µg/g gelten als physiologisch und deuten auf eine Pankreassuffizienz hin [112, 116]. Für die fäkale Elastase-1 gilt, je niedriger der Wert, desto ausgeprägter die Einschränkung. Die Erhebung der fäkalen Elastase-1 und des IRT als Marker für Pankreasinsuffizienz bzw. Pankreasgewebsstress gibt zuverlässig	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aufschluss über die Prognose und die Behandlung von CF-Patienten und beeinflusst somit die nächsten Therapieentscheidungen. Nach Auffassung von Vertex sollten die Endpunkte Veränderung der fäkalen Elastase-1 und Veränderung des IRT als valide Marker einer Pankreasinsuffizienz bzw. von Pankreasgewebsstress aufgrund der direkten Auswirkungen auf die Prognose des Patienten als direkt patientenrelevant eingestuft werden. Vorgeschlagene Änderung: **Speziell in einem sehr frühen Stadium der CF, wie bei der Altersgruppe der Säuglinge ab 4 bis <6 Monaten im vorliegenden Anwendungsgebiet, sind die Endpunkte Veränderung des Schweißchlorids, Körpergewicht z-Scores sowie Veränderung der fäkalen Elastase-1 und Verminderung des IRT wichtige Wegweiser für die unaufhaltsame Progression der Erkrankung und somit als direkt patientenrelevant einzustufen.**	
A20-99: S. 5 S. 9	Anmerkung: **In der Nutzenbewertung des IQWiG wird in Zusammenhang mit der Übertragbarkeit des Zusatznutzens angemerkt, dass für die Population der Säuglinge ab 4 bis <6 Monaten keine Daten aus Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) BSC**	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
A20-100: S. 6 S. 11	**vorliegen und sich daher Behandlungseffekte von Ivacaftor gegenüber BSC nicht abschätzen lassen.** Dieses Argument überrascht im Hinblick auf das IQWiG-Methodenpapier, da nicht klar wird, wie bei dem tatsächlichen Fehlen (randomisierter oder nicht-randomisierter) direkt vergleichender Evidenz des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zVT die Evidenzbewertung nach der Methodik des IQWiG durchgeführt worden wäre, selbst wenn zusätzlich mindestens eine nicht-vergleichende Studie unter der zVT verfügbar wäre. Auch wenn eine solche einarmige Studie (oder mehrere) vorgelegen hätte, hätte sich die Nutzenbewertung damit auf einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich nicht-vergleichender Studien stützen müssen, den das IQWiG in seinen allgemeinen Methoden generell als nicht für die Nutzenbewertung geeignet einstuft [117]. Vor diesem Hintergrund wurde für die vorliegende Nutzenbewertung auch nicht nach Studien mit der zVT gesucht. Abgesehen von diesem methodischen Kontext waren zum Zeitpunkt der Dossiererstellung solche Studien nicht bekannt. Des Weiteren ist aufgrund der Seltenheit der Erkrankung – weltweit wird die Gesamtzahl der Betroffenen mit ca. 80.000 angegeben [1] – die Durchführung einer validen Studie ausreichender Größe zusätzlich erschwert.	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ergänzend sei in diesem Zusammenhang angemerkt, dass, wie bereits beschrieben, speziell für dieses Patientenkollektiv nur sehr eingeschränkte symptomatische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen [25-32]. Auch in dem kürzlich abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren der Zulassungserweiterung von Ivacaftor auf die etwas älteren Patientenpopulationen (Kleinkinder ab 12 bis <24 Monate, Säuglinge ab 6 bis <12 Monate mit Gating-Mutationen) sowie (Klein-)Kinder ab 6 Monaten mit einer R117H-Mutation wurde auf die Suche nach der zVT BSC verzichtet [90, 91, 118]. Dennoch hat der G-BA unter anderem aufgrund der identischen zVT BSC in der jüngeren (Kleinkinder ab 12 bis <24 Monate und Säuglinge ab 6 bis <12 Monaten mit einer Gating-Mutation bzw. [Klein-]Kinder ab 6 Monaten mit einer R117H-Muation) und der älteren Patientenpopulation (Patienten ab 6 Jahren bzw. ab 18 Jahren), ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in den Nutzenbewertungen als gegeben gesehen (Vorgangsnummern 2019-09-01-D-481, 2019-12-15-D-500 und 2020-05-15-D-555) [44-46]. Da im vorliegenden Nutzendossier die gleichen Voraussetzungen gegeben sind, ist auch hier ein Evidenztransfer möglich und die Voraussetzung für die Anerkennung eines Zusatznutzens gegeben.	In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen ab 6 bzw. 12 Jahren auf Säuglinge im Alter von 4 bis 6 Monaten mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen:

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: **Nach Auffassung von Vertex ist der Evidenztransfer von den älteren Patienten ab 6 bzw. 18 Jahren auf die jüngere Patientenpopulation der Säuglinge ab 4 bis <6 Monaten anzuerkennen.**	G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe, angenommen wird. Der Zusatznutzen ist aber nicht quantifizierbar, da die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.
A20-99: S. 13-14 S. 17 A20-100: S. 15-16 S. 19	Anmerkung: **Das IQWiG hält in seiner Nutzenbewertung fest, das methodische Vorgehen zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation sei nicht adäquat. Die Begründung dieser Aussage steht nicht in Übereinstimmung mit den verfügbaren Angaben aus dem deutschen und dem europäischen Mukoviszidose-Patientenregister.** 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 ausgegangen. Darin sind 6.340 Patienten berichtet, die im Berichtsjahr 2018 wenigstens einmalig dokumentiert wurden und für die auch eine Einwilligungserklärung vorliegt [119]. Die Zahl von 6.340 Patienten	**Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen** Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (18. Februar 2021) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet: Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	für das Berichtsjahr 2018 wird auch nochmals in einer aktuellen Publikation des Mukoviszidose-Registers bestätigt [120]; bei diesen 6.340 Patienten handelt es sich um Patienten mit einer gesicherten CF-Diagnose – davon 6.289 Patienten mit bekannten Genotyp – bei denen eine aktuelle Einwilligungserklärung vorliegt und deren Daten zum Krankheitsverlauf bekannt sind. Das IQWiG legt jedoch der Dossier-Bewertung – unter Verweis auf das Addendum zu den Aufträgen G20-18, G20-20, A20-77, A20-83 [121] – eine Zahl von ca.8.000 Patienten zu Grunde [122, 123]. Diese Zahl stützt sich v. a. auf Angaben der Homepage des Mukoviszidose e.V. [124]. Diese Angabe von 8.000 Patienten erfolgt auf der Homepage lediglich in einem einführenden Fließtext unter der Rubrik „Was ist Mukoviszidose“ und ist sonst aus wissenschaftlichen Berichten oder Publikationen nicht zu entnehmen. Es wird auf dieser Website keine Quelle für diese Zahl angegeben und eine solche Angabe erschien in den Registerberichten des Mukoviszidose e.V. zuletzt für das Berichtsjahr 2012 [125], 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 [126].	Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8.000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen15. Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6.340 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat (8.042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt). Die vom pharmazeutischen Unternehmer errechnete Anzahl von 1 Patienten in der GKV-Zielpopulation stimmt allerdings mit eigenen Berechnungen des IQWIGs unter Verwendung der vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Anteilswerte für die Mutationen und den damit verbundenen Unsicherheiten überein. Die Anzahl von 1 Patienten in der GKV-Zielpopulation scheint somit plausibel.

15 https://www.muko.info/ Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 [126], 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 einer der CF-Einrichtungen hatten, der bereinigten tatsächlichen Zahl an CF-Patienten in Deutschland entspricht. Andernfalls hätte man bei der Betrachtung über mindestens fünf Jahre eine stärkere Fluktuation der Patientenzahlen beobachten müssen, da es als hochgradig unwahrscheinlich anzusehen ist, dass CF-Patienten aus dem Register für mehrere Jahre nicht wenigstens zu einer Behandlung erscheinen. Diese Angaben sind nachfolgend in Tabelle 1 im Überblick für die Berichtsjahre 2012 bis 2019 (Veröffentlichungsdatum jeweils ein Jahr später, d. h. Intervall der Veröffentlichungen 2013 bis 2020) dargestellt:	

Stellungnehmer:

<table>
<tr><td>Seite,
Zeile</td><td>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung

Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td></td><td>Tabelle 1: Patientenzahl des Mukoviszidose-Registers 2012 – 2019 (Patienten mit mindestens einmal jährlichem Kontakt zur CF-Einrichtung)
<table>
<tr><th>Jahr (Datenstand)</th><th>Patienten mit Dokumentation</th></tr>
<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>
<tr><td>2019</td><td>6.463</td></tr>
</table>
Quellen:[3, 119, 126-130]

Auch in den aktuellen Angaben, die der Mukoviszidose e.V. als Betreiber des Mukoviszidose-Register an das European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECSF-Register) noch 2020 weitergemeldet hat, erscheinen maximal 6.361 Patienten, die im</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	deutschen Register gemeldet sind – die wenigstens einmal im Berichtsjahr in einem Zentrum erschienen sind [131]. Die geringfügige Abweichung von 21 Patienten zwischen den im deutschen Registerbericht für das Jahr 2018, erschienen Ende September 2019, berichteten 6.340 Patienten [119] und den 6.361 Patienten, die im ECSF-Register beim Stand „November 2020“ bekannt sind, erklärt sich aus den unterschiedlichen Datenständen zum jeweiligen Meldezeitpunkt. Es ist auf dieser Basis also davon auszugehen, dass es aktuell keine relevante zu berücksichtigende Diskrepanz zwischen den in den deutschen Registerberichten angegebenen Patientenzahlen, 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. Als Basis für die Ableitung der für die in Anwendungsgebiet H 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 herangezogen werden. Außerdem kritisierte das IQWiG, dass bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation keine	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	separaten Angaben darüber vorliegen, wie viele GKV-Patientinnen und Patienten ab 4 bis <6 Monate jeweils eine Gating-Mutation (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R) oder eine R117H-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Aus Sicht von Vertex ist eine separate Darstellung aus folgendem Grund nicht sinnvoll: Die R117H-Mutation zeigt sowohl Elemente einer Klasse III- als auch einer Klasse IV-Mutation, d. h. es liegt sowohl eine verminderte Offenwahrscheinlichkeit als auch eine eingeschränkte Leitfähigkeit der einzelnen Chloridionenkanäle vor. Daher wurde diese Mutation früher separat betrachtet. Da aber die Wahrscheinlichkeit offener Chloridionenkanäle als Maß der Kanal-Aktivität (sog. Gating), für die R117H-Mutation immerhin um ca. 70% des Wertes des Wildtyps verringert ist, während die Reduktion der Leitfähigkeit mit nur ca. 15% gegenüber dem Wildtyp angegeben wird [132], wird die R117H-Mutation von einigen Autoren prinzipiell der Klasse der Gating-Mutationen (Klasse III-Mutationen) zugeordnet [133]. Die Patienten mit einer R117H-Mutation entwickeln ebenso eine chronisch progrediente, multisystemische CF-Erkrankung, allerdings verzögerter als Patienten mit anderen Gating-Mutationen [8]. Generell sollte der frühestmögliche Therapiebeginn mit einer CFTR-Modulation bei allen Patienten ungeachtet der zugrundeliegenden krankheitsverursachenden CF-Mutation angestrebt werden, da sich lediglich die zeitlichen Muster der Progression unterscheiden, Symptome und Krankheitslast sind dagegen stets die gleichen. Die bisherige separate Betrachtung der R117H-Mutation ergab sich aus der Chronologie der Zulassungserweiterung für	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ivacaftor. Auch die EMA hat im Rahmen des Zulassungsverfahrens die R117H-Mutation als Gating-Mutation beschrieben [81]. Daher erachtet Vertex eine gemeinsame Darstellung der Patienten mit einer R117H-Mutation zusammen mit denen einer Gating-Mutation als sinnvoll. Vorgeschlagene Änderung: **Die heranzuziehende Gesamtzahl der für die GKV in Frage kommenden CF-Patienten im Indikationsgebiet sowie die gemeinsame Darstellung der Patienten mit einer R117H-Mutation zusammen mit den Patienten mit einer Gating-Mutation im CFTR-Gen sollten vom G-BA nochmals überprüft werden.**	
A20-100: S. 28	Anmerkung: **Fehler in Anhang A der Nutzenbewertung (Charakterisierung der Studienpopulation der Studie VX15-770-124)** In Tabelle 9, Anhang A wurde bei der Angabe der CFTR-Genotypen anstelle von *R117H/F508del* und *G551D/N1303K* versehentlich *G178R/F508del* und *G551D/N130K* geschrieben.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: **Vertex bittet darum, dies zu korrigieren und den Genotyp *R117H/F508del* und *G551D/N1303K* aufzuführen.**	
A20-99: S. 16	Anmerkung: **Fehler in Abschnitt 4.1 der Nutzenbewertung (Zugelassene Anwendungsgebiete)** Das IQWiG schreibt im Abschnitt 4.1 (Zugelassene Anwendungsgebiete) der Nutzenbewertung für Patienten ab 4 bis <6 Monaten mit einer R117H-Mutation Folgendes: *„Ivacaftor ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die Bewertung von Ivacaftor bei Patentinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ab 6 Monaten erfolgte bereits in der Nutzenbewertung A20-52 [6] und ab 12 bis < 24 Monate in A19-69 [8].“* Vertex möchte darauf hinweisen, dass in der Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet 12 bis <24 Monate keine Patienten mit einer R117H-Mutation eingeschlossen waren.	*Hinweis: es betrifft nicht das vorliegende Anwendungsgebiet.*

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: **Vertex bittet darum, den Hinweis auf das Anwendungsgebiet 12 bis <24 Monate zu entfernen, da hier keine Patientinnen oder Patienten mit einer R117H-Mutation eingeschlossen waren.**	

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

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CF	Zystische Fibrose (Cystic Fibrosis)
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
ECFS	European Cystic Fibrosis Society
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Immunreaktives Trypsinogen
i.v.	Intravenös
SVR	Dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. Merk D, Schubert-Zsilavecz M. Repairing mutated proteins - development of small molecules targeting defects in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Expert Opin Drug Discov. 2013;8:691-708.
2. Sheppard MN, Nicholson AG. The pathology of cystic fibrosis. Current Diagnostic Pathology. 2002;8:50-9.
3. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. 2018. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2017.pdf. [Zugriff am: 04.03.2021]
4. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. Chest. 2006;130:1441-7.
5. Davies JC, Alton EW, Bush A. Cystic fibrosis. BMJ. 2007;335:1255-9.
6. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet. 2009;373:1891-904.
7. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. Am J Epidemiol. 2001;153:345-52.
8. Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet. 2016;388(10059):2519-31.
9. Le Camus C, Wu R, Elbert A, Fink A, Bessonova L, Suthoff E, et al. Poster 1006 (Presented at ATS 2020 Virtual; August 5-10, 2020): Clinical Characteristics and Disease Burden in Patients With Cystic Fibrosis With Residual Function Mutations in the US Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2020.
10. Wagener JS, Millar SJ, Mayer-Hamblett N, Sawicki GS, McKone EF, Goss CH, et al. Lung function decline is delayed but not decreased in patients with cystic fibrosis and the R117H gene mutation. J Cyst Fibros. 2018;17(4):503-10.
11. O'Sullivan AK, Millar S, Pasta D, Sawicki GS, Wagener J. Burden of illness in CF patients with an R117H CFTR gene mutation. Cystic Fibrosis Conference. 2015.
12. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet. 2003;361:1671-6.
13. Bompadre SG, Sohma Y, Li M, Hwang TC. G551D and G1349D, two CF-associated mutations in the signature sequences of CFTR, exhibit distinct gating defects. J Gen Physiol. 2007;129:285-98.
14. Carlyle BE, Borowitz DS, Glick PL. A review of pathophysiology and management of fetuses and neonates with meconium ileus for the pediatric surgeon. J Pediatr Surg. 2012;47(4):772-81.
15. Bodewes FA, Verkade HJ, Taminiau JA, Borowitz D, Wilschanski M, Working group Cystic F, et al. Cystic fibrosis and the role of gastrointestinal outcome measures in the new era of therapeutic CFTR modulation. J Cyst Fibros. 2015;14(2):169-77.
16. Daftary A, Acton J, Heubi J, Amin R. Fecal elastase-1: utility in pancreatic function in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2006;5(2):71-6.
17. Durie PR, Forstner GG, Gaskin KJ, Moore DJ, Cleghorn GJ, Wong SS, et al. Age-related alterations of immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in sera from cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. Pediatr Res. 1986;20(3):209-13.

18. Sarles J, Barthellemy S, Ferec C, Iovanna J, Roussey M, Farriaux JP, et al. Blood concentrations of pancreatitis associated protein in neonates: relevance to neonatal screening for cystic fibrosis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999;80(2):F118-22.

19. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med. 2011;365(18):1663-72.

20. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. J Pediatr. 2009;155:623-8 e1.

21. Leeuwen L, Fitzgerald DA, Gaskin KJ. Liver disease in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2014;15(1):69-74.

22. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). AWMF-Leitlinie: Mukoviszidose (cystische Fibrose): Ernährung und exokrine Pakreasinsuffizienz. 2011. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/LL_S1_mukoviszidose_ernaehrung_exokrine_pankreasinsuffizienz.pdf. [Zugriff am: 05.03.2021]

23. Cystic Fibrosis Trust. Standards of Care and Good Clinical Practice for the Physiotherapy Management of Cystic Fibrosis (2020). Fourth edition - November 2020. Verfügbar unter: https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-12/Standards%20of%20Care%20and%20Good%20Clinical%20Practice%20for%20the%20Physiotherapy%20Management%20of%20Cystic%20Fibrosis%20Fourth%20edition%20December%202020.pdf. [Zugriff am: 16.03.2021]

24. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. J Cyst Fibros. 2014;13 Suppl 1:S23-42.

25. Naehrig S, Chao CM, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(33-34):564-74.

26. Pharmaxis Chiesi. Fachinformation Bronchitol 40 mg. Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation. Stand: April 2019.

27. Pharmaxis Pharmaceuticals Limited. Fachinformation Aridol Pulver zur Inhalation (Mannitol). Stand: Mai 2010.

28. Roche Pharma AG. Fachinformation Pulmozyme®. Stand: April 2017.

29. Zambon GmbH. Fluimucil Kindersaft 2 %. Lösung zum Einnehmen. Stand: September 2019.

30. ratiopharm GmbH. Fachinformation Salbutamol-ratiopharm® Fertiginhalat. Stand: Januar 2020.

31. ELPEN Pharma GmbH. Fachinformation Fluticasonpropionat Elpen. Stand: September 2019.

32. ratiopharm GmbH. Fachinformation Beclometason-ratiopharm® Dosieraerosol. Stand: Mai 2017.

33. Vertex Pharmaceuticals. Ivacaftor (Kalydeco®) – Modul 4 A – Zystische Fibrose. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-129/2012-08-13_Modul4A_Ivacaftor.pdf. [Zugriff am: 15.03.2021]

34. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) – Modul 4 C – Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von weniger als 25 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S,

S1251N, S1255P, S549N oder S549R. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1279/2015-12-08_Modul4C_Ivacaftor_2J.pdf. [Zugriff am: 15.03.2021]

35. Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) – Modul 4 D – Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten mit zystischer Fibrose ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1283/2015-12-08_Modul4D_Ivacaftor_R117H.pdf. [Zugriff am: 15.03.2021]

36. Vertex Pharmaceuticals Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) – Modul 4 B – Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten mit einer der folgenden Mutationen auf dem CFTR-Gen: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-620/2014-08-22_Modul4B_Ivacaftor.pdf. [Zugriff am: 16.03.2021]

37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor. 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2187/2013-02-07_AM-RL-XII_Ivacaftor_TrG.pdf. [Zugriff am: 01.03.2021]

38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet). 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3114/2015-02-19_AM-RL-XII_Ivacaftor-nAWG_2014-09-01-D-133_TrG.pdf. [Zugriff am: 01.03.2021]

39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3797/2016-06-02_AM-RL-XII_Ivacaftor_nAWG_2015-12-15-D-200_TrG.pdf. [Zugriff am: 01.03.2021]

40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Günde 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, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6361/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478_TrG.pdf. [Zugriff am: 01.03.2021]

41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation) 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6360/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-431_TrG.pdf. [Zugriff am: 01.03.2021]

42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose,

Patienten von 2–5 Jahren). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6368/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.03.2021]

43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6365/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_TrG.pdf. [Zugriff am: 01.03.2021]

44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12- < 24 Monate). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6373/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2021]

45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6626/2020-06-04_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-500_TrG.pdf. [Zugriff am: 01.03.2021]

46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten ≥ 6 Monate - < 18 Jahre (R117H)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7153/2020-12-17_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-555_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.03.2021]

47. McKone EF, Borowitz D, Drevinek P, Griese M, Konstan MW, Wainwright C, et al. Long-term safety and efficacy of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have the Gly551Asp-CFTR mutation: a phase 3, open-label extension study (PERSIST). Lancet Respir Med. 2014;2(11):902-10.

48. Mukoviszidose e.V. Langzeitdaten der Behandlung mit Ivacaftor. 2014. Verfügbar unter: https://www.muko.info/einzelansicht/news/News/detail/langzeitdaten-der-behandlung-mit-ivacaftor/. [Zugriff am: 09.03.2021]

49. Moss RB, Flume PA, Elborn JS, Cooke J, Rowe SM, McColley SA, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis who have an Arg117His-CFTR mutation: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2015;3(7):524-33.

50. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report: VX12-770-112. A Phase 3, two-arm, rollover study to evaluate the safety of long-term ivacaftor treatment in subjects 6 years of age and older with cystic fibrosis and non-G551D CFTR Mutation. Version 1.1. 2016.

51. Bessonova L, Volkova N, Higgins M, Bengtsson L, Tian S, Simard C, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. Thorax. 2018;0:1-10.

52. Vertex Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report. Protocol VX08-770-105. An Open-Label, Rollover Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of VX-770 in Subjects With Cystic Fibrosis. 2013.

53. Volkova N, Moy K, Evans J, Campbell D, Tian S, Simard C, et al. Disease progression in patients with cystic fibrosis treated with ivacaftor: Data from national US and UK registries. J Cyst Fibros. 2020;19(1):68-79.

54. Kirwan L, Fletcher G, Harrington M, Jeleniewska P, Zhou S, Casserly B, et al. Longitudinal Trends in Real-World Outcomes after Initiation of Ivacaftor. A Cohort Study from the Cystic Fibrosis Registry of Ireland. Ann Am Thorac Soc. 2018;16(2):209-16.

55. Higgins M, Volkova N, Moy K, Marshall BC, Bilton D. Real-World Outcomes Among Patients with Cystic Fibrosis Treated with Ivacaftor: 2012-2016 Experience. Pulm Ther. 2020;6(1):141-9.

56. Vertex Pharmaceuticals Inc. Interim Analysis 2 Report. Study VX15-770-122. A Study in US Cystic Fibrosis Patients With the R117H-CFTR Mutation to Confirm the Long-term Safety and Effectiveness of Kalydeco, Including Patients <18 Years of Age, Combining Data Captured in the Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry From an Interventional Cohort and a Non-interventional Cohort. V.1.0 (13 December). 2019.

57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Neufassung der Richtlinien über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern bis zur Vollendung des 6. Lebensjahres (Kinder-Richtlinien): Formale und inhaltliche Überarbeitung (Neustrukturierung). 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2287/2015-06-18_2015-08-20_2016-05-19_2016-07-07_Kinder-RL_Neustrukturierung_Neufassung_konsolidiert_BAnz.pdf. [Zugriff am: 01.03.2021]

58. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie "Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie". 2020. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-024l_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03_1_01.pdf. [Zugriff am: 05.03.2021]

59. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2005;147(3 Suppl):S37-41.

60. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. J Pediatr. 2005;147(3 Suppl):S57-63.

61. Martin B, Schechter MS, Jaffe A, Cooper P, Bell SC, Ranganathan S. Comparison of the US and Australian cystic fibrosis registries: the impact of newborn screening. Pediatrics. 2012;129(2):e348-55.

62. Sims EJ, McCormick J, Mehta G, Mehta A, Steering Committee of the UKCFD. Neonatal screening for cystic fibrosis is beneficial even in the context of modern treatment. J Pediatr. 2005;147(3 Suppl):S42-6.

63. Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagorne M, David V, et al. Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). Pediatr Pulmonol. 2003;35(5):342-9.

64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Lumacaftor/Ivacaftor. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-344/2018_06_12_Wortprotokoll_Lumacaftor_Ivacaftor_nAWG_D-339.pdf. [Zugriff am: 01.03.2021]

65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Lumacaftor/Ivacaftor. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-444/2019-06-24_Wortprotokoll_Lumacaftor-Ivacaftor_D-432.pdf. [Zugriff am: 01.03.2021]

66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss. Wirkstoff: Ivacaftor (D-500) Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 21. April 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-514/2020-04-21_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-500.pdf. [Zugriff am: 11.03.2021]

67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wirkstoff: Ivacaftor (D-431, D-476, D-477, D-478,D-479, D-480, D-481) Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 7. Januar 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-485/2020-01-07_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-480.pdf. [Zugriff am: 01.03.2021]

68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V. Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor in Kombination mit Ivacaftor (D-584 bis D-587). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-583/2021-01-11_Wortprotokoll_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-584.pdf. [Zugriff am: 03.03.2021]

69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörunggemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V. Wirkstoff Ivacaftor (D-555). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-562/2020-11-09_Wortprotokoll_Ivacaftor_D-555.pdf. [Zugriff am: 01.03.2021]

70. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 75 mg Filmtabletten/150 mg Filmtabletten. Stand: November 2020.

71. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Fachinformation Kalydeco® 25 mg/50 mg/75 mg Granulat im Beutel. Stand: November 2020.

72. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) - Modul 4 A - Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die die Gating-Mutation G551D (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3278/2019-08-29_Modul4A_Ivacaftor.pdf. [Zugriff am: 15.03.2021]

73. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) - Modul 4 B - 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: G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3279/2019-08-29_Modul4B_Ivacaftor.pdf. [Zugriff am: 15.03.2021]

74. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) - Modul 4 D - Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 18 Jahren, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3211/2019-08-29_Modul4D_Ivacaftor.pdf. [Zugriff am: 03.03.2021]

75. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 837: Ivacaftor (zystische Fibrose, ab 18 Jahren mit R117H-Mutation) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1.0 (28.11.2019). 2019. Verfügbar

unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3213/2019-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ivacaftor_D-480.pdf. [Zugriff am: 03.03.2021]

76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Ivacaftor (erweiterte Anwendungsgebiete). 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1284/Nutzenbewertung-G-BA_Ivacaftor-nAWG.pdf. [Zugriff am: 03.03.2021]

77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4174/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_BAnz.pdf. [Zugriff am: 03.03.2021]

78. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on extrapolation of efficacy and safety in paediatric medicine development. 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/draft-reflection-paper-extrapolation-efficacy-safety-paediatric-medicine-development-first-version_en.pdf. [Zugriff am: 01.03.2021]

79. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. 2019. Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf. [Zugriff am: 01.03.2021]

80. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) - Modul 4 H - Behandlung von Säuglingen mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 4 bis <6 Monaten mit einem Körpergewicht ≥5 kg, die eine R117H-CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4171/2020-11-24_Modul4H_Ivacaftor.pdf. [Zugriff am: 16.03.2021]

81. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0086. 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0086-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 16.03.2021]

82. Dörk T, Stuhrmann M. Mukoviszidose (Zystische Fibrose, CF). In: Ganten D, Ruckpaul K, (Hrsg.). Monogen bedingte Erbkrankheiten 1 (Handbuch der Molekularen Medizin) 2000. S. 173-94.

83. Grasemann H, Ratjen F. Early lung disease in cystic fibrosis. Lancet Respir Med. 2013;1:148-57.

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

85. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei

Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5174/2018-08-02_AM-RL-XII_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339_TrG.pdf. [Zugriff am: 05.03.2021]

86. Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, et al. Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. Pediatrics. 2001;107:1-13.

87. 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. Annals of the American Thoracic Society. 2018;15(No. 3):271-80.

88. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. J Cyst Fibros. 2018;17(2):153-78.

89. European Medicines Agency (EMA). ICH E11 (R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population - Step 5. 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e11r1-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population-revision-1_en.pdf. [Zugriff am: 05.03.2021]

90. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) - Modul 4 F - Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 bis <12 Monaten mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 14 kg, die eine der folgenden Gating-Mutationen (KlasseIII) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3463/2019-12-12_Modul4F_Ivacaftor.pdf. [Zugriff am: 15.03.2021]

91. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) - Modul 4 E - Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 12 bis < 24 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. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3282/2019-08-29_Modul4E_Ivacaftor.pdf. [Zugriff am: 15.03.2021]

92. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Ivacaftor (Kalydeco®) - Modul 4 C - Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 2 Jahren 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. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3280/2019-08-29_Modul4C_Ivacaftor.pdf. [Zugriff am: 15.03.2021]

93. Muhlebach MS, Clancy JP, Heltshe SL, Ziady A, Kelley T, Accurso F, et al. Biomarkers for cystic fibrosis drug development. J Cyst Fibros. 2016;15(6):714-23.

94. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0082. 2020. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0082-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 16.03.2021]

95. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/II/0069. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0069-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 16.03.2021]

96. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment report: Kalydeco (Ivacaftor) - Procedure No. EMEA/H/C/002494/X/0075/G. 2019. Verfügbar unter:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-x-0075-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf. [Zugriff am: 16.03.2021]

97. Ellaffi M, Vinsonneau C, Coste J, Hubert D, Burgel PR, Dhainaut JF, et al. One-year outcome after severe pulmonary exacerbation in adults with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:158-64.

98. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2002;34:91-100.

99. Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J, Goss CH, Aitken ML. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166:1550-5.

100. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen F. S2-Konsensus-Leitlinie "Diagnose der Mukoviszidose" (AWMF 026-023) unter Federführung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. 2013. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-023lS_2k_Diagnose_der_Mukoviszidose_2013-07-abgelaufen.pdf. [Zugriff am: 05.03.2021]

101. Graeber SY, Dopfer C, Naehrlich L, Gyulumyan L, Scheuermann H, Hirtz S, et al. Effects of Lumacaftor-Ivacaftor Therapy on Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function in Phe508del Homozygous Patients with Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(11):1433-42.

102. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 107. Boceprevir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A11-17. 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a11-17_boceprevir_nutzenbewertung_gemaess_35a_sgb_v.pdf?rev=117386. [Zugriff am: 04.03.2021]

103. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 988. Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A20-64. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3862/2020-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Sofosbuvir-D-562.pdf. [Zugriff am: 04.03.2021]

104. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 987. Ledipasvir/Sofosbuvir (chronische Hepatitis C bei Kindern) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A20-63. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3880/2020-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ledipasvir-Sofosbuvir_D-563.pdf. [Zugriff am: 04.03.2021]

105. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7237/2021-01-21_AM-RL-XII_Sofosbuvir_D-562_TrG.pdf. [Zugriff am: 10.03.2021]

106. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C, 3 bis <12 Jahre). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-

7235/2021-01-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_D-563_TrG.pdf. [Zugriff am: 10.03.2021]

107. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6358/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-476_TrG.pdf. [Zugriff am: 05.03.2021]

108. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tezacaftor/Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7152/2020-12-17_AM-RL-XII_Tezacaftor-Ivacaftor_D-552_TrG.pdf. [Zugriff am: 05.02.2021]

109. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of Cystic Fibrosis. 2009. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-cystic-fibrosis-first-version_en.pdf. [Zugriff am: 11.03.2021]

110. Kuczmarski RJ, Ogden CL, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: Methods and Development. Vital and Health Statistics. 2002;11(246):1-190.

111. Machogu E, Cao Y, Miller T, Simpson P, Levy H, Quintero D, et al. Comparison of WHO and CDC growth charts in predicting pulmonary outcomes in cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015;60(3):378-83.

112. Borowitz D, Baker SS, Duffy L, Baker RD, Fitzpatrick L, Gyamfi J, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. J Pediatr. 2004;145:322-6.

113. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern (Kinder-Richtlinie). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2156/Kinder-RL_2020-05-14_iK-2020-03-25.pdf. [Zugriff am: 05.03.2021]

114. Nährlich L, Zimmer KP. Neonatal cystic fibrosis screening--time to begin! Dtsch Arztebl Int. 2013;110(20):354-5.

115. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Clin Nutr. 2016;35(3):557-77.

116. Dominguez-Munoz JE, P DH, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase-1 Test. Dig Dis Sci. 2017;62(5):1119-30.

117. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05. November 2020. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500. [Zugriff am: 05.03.2021]

118. Vertex Pharmaceuticals L. Ivacaftor (Kalydeco®) - Modul 4 G - Behandlung von Patienten mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) ab 6 Monaten bis < 18 Jahren,

bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3795/2020-06-24_Modul%204G_Ivacaftor.pdf. [Zugriff am: 16.03.2021]

119. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2018. 2019. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf. [Zugriff am: 04.03.2021]

120. Burkhart M NL. Zahlen, Daten & Fakten für Patienten & Angehörige - Daten aus dem Deutschen Mukoviszidose-Register. 2020. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/patientenberichtsband_2020.pdf. [Zugriff am: 04.03.2021]

121. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Bericht – Nr. 1038. Ivacaftor (Kombination mit Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor; zystische Fibrose, ab 12 Jahre, F508del-Mutation) – Addendum zu den Aufträgen G20-18, G20-20, A20-77, A20-83. Auftrag: G21-03. 2021. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/g21-03_ivacaftor_addendum-zu-den-auftraegen-g20-18-g20-20-a20-77-a20-83_v1-0.pdf. [Zugriff am: 04.03.2021]

122. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1054. Ivacaftor (zystische Fibrose, 4 bis < 6 Monate, mit R117H-Mutation) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A20-99. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4178/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ivacaftor_D-619.pdf. [Zugriff am: 04.03.2021]

123. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1055. Ivacaftor (zystische Fibrose, 4 bis < 6 Monate, mit Gating-Mutationen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A20-100 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4172/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ivacaftor_D-605.pdf. [Zugriff am: 04.03.2021]

124. Mukoviszidose e.V. Was ist Mukoviszidose? Informationen und Hintergrundinfos. 2020. Verfügbar unter: https://www.muko.info/informieren/ueber-die-erkrankung. [Zugriff am: 05.03.2021]

125. Sens B, Stern M. Berichtsband Qualitätssicherung Mukoviszidose 2012. 2013. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/qualitaetssicherung_mukoviszidose_2012.pdf. [Zugriff am: 04.03.2021]

126. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2013. 2016. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2013.pdf. [Zugriff am: 04.03.2021]

127. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2015. 2016. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2015.pdf. [Zugriff am: 04.03.2021]

128. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2016. 2017. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2016.pdf. [Zugriff am: 04.03.2021]

129. Nährlich L, Burkhart M, Wiese B. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2014. 2016. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2014.pdf. [Zugriff am: 04.03.2021]

130. Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2019. 2020. Verfügbar unter: https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2019.pdf. [Zugriff am: 10.03.2021]

131. Zolin A, Orenti A, Naehrlich L, Jung A, van Rens J, et al. ECFSPR Annual Report 2018. 2020. Verfügbar unter: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report_2018_v1.4.pdf. [Zugriff am: 04.03.2021]

132. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard LS, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl^- channels with altered pore properties. Nature. 1993;362:160-4.

133. Wang Y, Wrennall JA, Cai Z, Li H, Sheppard DN. Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. Int J Biochem Cell Biol. 2014;52:47-57.

5.2 Stellungnahme: BIO Deutschland e. V.

Datum	18.03.2021
Stellungnahme zu	Ivacaftor / Kalydeco® (4 bis <6 Monate) Vorgangsnummern D-605 und D-619
Stellungnahme von	BIO Deutschland e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zystische Fibrose (CF; Mukoviszidose) ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen der kaukasischen Bevölkerung, mit ca. 6.000 Betroffenen in Deutschland und damit als seltene Erkrankung anerkannt. Zugrunde liegt der Erkrankung ein genetischer Defekt im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Folge ist ein fehlerhafter Transport von Chlorid durch die Zellmembran, was zu einer Dehydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms in wichtigen Organen führt. Eine typische Manifestation findet sich in der Entzündung und häufigen Infektion der Lunge, welche über die Jahre zur erheblichen Einschränkung des Lungenvolumens und der Lungenfunktion führt. Bereits im sehr jungen Kindesalter liegen strukturelle und irreversible Veränderungen der Lunge vor, welche sich im Krankheitsverlauf manifestieren. In der Nutzenbewertung steht eine Indikationserweiterung von Kalydeco mit dem Wirkstoff Ivacaftor für die folgenden Mutationen: R117H, G551D, G551S, G1244E, G1349D, G178R, S1251N, S1255P, S549N oder S549R zur Anwendung bei Patienten im Alter ab 4 bis <6 Monate mit einem Körpergewicht ≥ 5 kg. Damit erweitert der pharmazeutische Unternehmer die Anwendbarkeit von Kalydeco® für Säuglinge ab 4 Monaten. Er nähert sich dabei dem Ziel, die Lücke zum Neugeborenen-Screening zu schließen und somit Patienten mit CF frühestmöglich mit einer kausalen Therapie behandeln zu können. Ivacaftor, welches die Funktionsfähigkeit der in der Zellmembran befindlichen CFTR-Proteinkanäle verbessert, ist abgestimmt auf	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten, die durch einen CFTR-Defekt daran leiden, dass die CFTR-Proteine in zu geringer Menge Chlorid transportieren. Durch die Bestimmung der genauen Mutationen im CFTR-Gen erfolgt bei der Behandlung mit Ivacaftor eine personalisierte Therapie, die bei Betrachtung der einzelnen Mutationen der Mukoviszidose als seltenen Erkrankungen in den Subpopulationen im „Ultra Orphan“ Bereich zu verorten ist. In Europa besitzen lediglich rd. 4% aller Mukoviszidose-Patienten eine sogenannte „Gating Mutation“ bzw. 1% eine R117H-Mutation. Für die vorliegende Indikationserweiterung bietet das pharmazeutische Unternehmen erstmals eine kausale Therapie für diese Patientenpopulation an.	
<u>Evidenztransfer</u> Die besondere Herausforderung bei der Versorgung von Säuglingen (hier ab 4 Monate) ist eine Generierung reproduzierbarer Ergebnisse im Rahmen von Studien. Eine zusätzliche Schwierigkeit ist in diesem Fall Säuglinge als Patienten zu versorgen. Daher wurden für diese Patientengruppe keine randomisierten klinischen Studien mit verfügbaren Ergebnissen gefunden. Solche Studien sind gerade bei seltenen Erkrankungen mit komplexem Krankheitsbild kaum bis gar nicht durchführbar. Das bestätigt auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) im Rahmen der Zulassung für Kleinkinder. Sie stellte klar, dass bei diesen sehr jungen Patienten der Fokus der	<u>Bewertung bezüglich einer Übertragung des Zusatznutzens</u> Obgleich die oben beschriebene Studie 124 aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, liefert sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens. Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) vom Jahr 2020[16] ist zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie 124 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von bereits zugelassenen Patientenpopulationen (Erwachsene, Jugendliche, Kinder ab 6 bzw. 2 Jahren) auf die 4 bis < 6

16 Assessment Report; EMEA/H/C/002494/II/0086 vom 17. September 2020; verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0086-epar-assessment-report-variation_en.pdf *[Zugriff 22.04.2021]*

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studien auf der Sicherheit der Anwendung liegen muss; die Wirksamkeit könnte aus bereits vorhandenen Studien mit älteren Patienten extrapoliert werden. Der Nutzennachweis kann deshalb zum Teil nur im Wege eines Evidenztransfers erfolgen. Der pharmazeutische Unternehmer hat die 1-armige Studie VX15- 770-124 vorgelegt, in der die Säuglinge über 24 Wochen (in Part B) zusätzlich zur Basistherapie mit Ivacaftor behandelt wurden. Mit diesen Ergebnissen wurden die Studien mit älteren Patienten (ab 6 bzw. 18 Jahre) in Relation gesetzt. Dieser Evidenztransfer ist aus mehreren Gründen angemessen und geboten. Zunächst handelt es sich bei der Mukoviszidose um eine *angeborene* Stoffwechselerkrankung. Bei Kleinkindern manifestiert sich die Erkrankung zunächst weniger anhand pulmonaler Symptome, sondern vielmehr an Pankreasdysfunktionen und einem schlechten Ernährungsstatus. Im Gastrointestinaltrakt führt die bei Mukoviszidose verminderte Chloridsekretion zu einer sekundären Wasserretention. Damit einhergehende Erkrankungen sowie Dystrophien führen oft zu unzureichender Nahrungsaufnahme gepaart mit einem bei Mukoviszidose einhergehenden erhöhten Energieverbrauch. Pulmonale Symptome manifestieren sich erst später. Ihre Ursachen sind aber schon vorhanden. Bereits bei Säuglingen, die im Neugeborenenscreening in den ersten Lebenswochen diagnostiziert wurden, findet man pulmonale Veränderungen im Sinne von Entzündung, von Mucus-Obstruktion und von strukturellen Lungenveränderungen. Diese Veränderungen sind initial reversibel, entwickeln sich aber in den ersten Lebensjahren teilweise zu irreversiblen Bronchiektasen. Wenn ein Kind eine Bronchiektase hat, ist dies auch mit einer kausalen Therapie nicht mehr rückgängig zu	Monate alten Säuglinge mit den Gating-Mutationen G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R herangezogen wurde. Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die Säuglinge im Alter von 4 bis < 6 Monaten im gleichen Anwendungsgebiet sind auch für den G-BA ausschlaggebend für einen Evidenztransfer. Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbbare Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die hier relevante Patientenpopulation der 4 bis < 6 Monate alten Säuglingen mit denen der älteren Patienten identisch. Durch eine Behandlung mit Ivacaftor wird die Funktionalität der Chlorid-Kanäle moduliert, unabhängig vom Alter des Patienten. Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose noch relativ wenige Symptome aufweisen. Die geringere Symptomlast und Verbesserung der Symptome im Ivacaftor-Arm zeigt sich auch bei den Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahre im Vergleich zu den älteren Patienten ab 12 Jahren. Beide Altersgruppen wurden in den Studien 103 und 102 bei Patienten mit einer G551D-Mutation untersucht und stützen diesen Sachverhalt[7]. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit zystischer Fibrose mit einer Gating Mutation ist sowohl für Säuglinge ab 4 bis < 6 Monate als auch für ältere Patienten ab 6 bzw. 12 Jahren identisch (Best-Supportive-Care). Insofern ist dadurch ein maßgebliches

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
machen. Insofern ist der Verweis in der IQWIG-Nutzenbewertung auf den progredienten Verlauf richtig. Richtig ist aber auch, dass es bereits bei Säuglingen und Kleinkindern darauf ankommt, diese ersten Veränderungen kausal zu behandeln, um die Manifestation von Bronchiektasen möglichst zu verhindern. Das wurde ebenso im Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung bei Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) für die Patienten im Alter 2-5 Jahre sowie Patienten ab 6 Jahre festgestellt. Auch in den zahlreichen Beschlüssen zu Ivacaftor (Kalydeco®) für Säuglinge ab 6 Monaten, (Klein-)kinder und Jugendliche wurde folgerichtig der Evidenztransfer akzeptiert. Der derzeitige Behandlungsansatz *Best supportive care* (BSC) kann nur symptomatisch behandeln. Die Begründung des IQWIG in seiner Nutzenbewertung gerade der progrediente Verlauf der Erkrankung erlaube keinen Evidenztransfer ist nicht nachvollziehbar. Wenn eine Evidenz schon bei wesentlich stärker geschädigten Patienten gezeigt werden kann, die Therapie unstrittig die kausale Ursache der Erkrankung angeht und aufgrund des Alters die Generierung reproduzierbarer Ergebnisse nicht aussagekräftig möglich ist, würde diese Aussage bedeuten, dass ein Nutzennachweis unmöglich erfolgen kann. Wie bereits in den vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Ivacaftor als auch weiterer CFTR-Modulatoren, wie Lumacaftor/Ivacaftor und Tezacaftor/Ivacaftor diskutiert, geht es bei der Behandlung der Mukoviszidose darum, frühestmöglich irreversible Veränderungen zu vermeiden, die sich im weiteren Verlauf manifestieren und im Ergebnis zu starken Beeinträchtigungen oder einer (stark) verkürzten Lebenserwartung führen. Wir verweisen insofern auf die Feststellungen	Kriterium für einen Evidenztransfer im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gegeben. Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt. In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung bei vergleichbarer Pathophysiologie vorliegt, und unter Berücksichtigung der vorgelegten Daten der Studie 124 bei Säuglingen ab 4 bis < 6 Monate mit überwiegender G551D-Mutation, die im Vergleich zu den bereits bewerteten Studien 103 und 102 bei Patienten ab 6 bzw. ab 12 Jahren mit G551D-Mutation auf weitestgehend gleichgerichtete Effekte in der Wirksamkeit hinweisen, sowie angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird von einer Übertragbarkeit der positiven Effekte von Ivacaftor ausgegangen. Hierbei wird insbesondere auf den Vorteil von Ivacaftor beim Endpunkt „BMI z-Score“ abgestellt. Die G551D-Mutation stellt die häufigste Gating-Mutation im CFTR-Gen dar. Das Vorliegen dieser Mutation war Einschlusskriterium für die bereits genannten Studien 103 und 102, in denen ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden konnte. So wurde bei den Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und bei den älteren Patienten ab 12 Jahren ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet[7]. Die Effekte einer Ivacaftor-Behandlung bei Patienten ab 6 Jahren mit einer der o.g. Gating-Mutationen (nicht-G551D) wurde wiederum in der

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von Prof. Mall (Charité Berlin) im Rahmen der mündlichen Anhörung zu Lumacaftor/Ivacaftor am 12. Juni 2018: *„Meines Erachtens sprechen zum einen der Schluss, den man über die Veränderungen des In-vivo-Biomarkers ziehen kann, und zum anderen die Erkenntnis dieser frühen reversiblen Veränderungen dafür, dass diese erste kausale Therapie in der Altersgruppe, über die wir heute sprechen, aber im Grunde sogar schon bei jüngeren Kindern gegenüber den bisherigen eigentlich rein symptomatischen Therapien, die wir bislang zur Verfügung hatten, einen erheblichen Zusatznutzen hat. ...“* *“Das ist im Grunde eine ganz starke Rationale, warum auch die wissenschaftliche Community im Moment davon überzeugt ist, dass wir diese kausalen Therapien so früh wie möglich beginnen müssen. Die jetzige Erweiterung zu 6 bis 11 Jahren ist natürlich der erste Schritt im Rahmen dieser „Pediatric Investigation Plans“, wie sie vorgegeben sind. Aber wie gesagt, es liegt auch schon eine Studie bei jüngeren Kindern vor.“* Dass ein frühestmöglicher kausaler Therapieansatz notwendig ist, bestätigte auch Frau Dr. Mehl (AGAM): *„Unsere ganze Therapie zielt eigentlich darauf ab, so früh wie möglich irreversible Schäden zu vermeiden. Wir wissen, dass es eine chronisch progrediente Erkrankung ist, wie Herr Mall erläutert hat, mit Veränderungen, die irreversibel sind. Sämtliche Therapie, die uns bisher zur Verfügung steht, ist symptomatische Therapie, die eben auch darauf zielt, diese Veränderungen möglichst zu verlangsamen. Das gelingt uns in einer*	8-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten Cross-over Studie 111 untersucht[8]. Gegenüber BSC zeigten sich Vorteile im Endpunkt FEV_1 sowie in den Domänen Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung des Fragebogens CFQ-R bei Patienten ab 14 Jahren. Auch für den Endpunkt BMI z-Score konnte ein Vorteil von Ivacaftor gegenüber BSC gezeigt werden, wobei die Relevanz des Ausmaßes nicht abschließend beurteilt werden konnte, da bereits zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen Werte im normalen Bereich vorlagen. Da die 8-wöchige Studiendauer zur Beurteilung der Nachhaltigkeit patientenrelevanter Endpunkte zu kurz war, wurden die Feststellungen der Zulassungsbehörde EMA[17] berücksichtigt, in denen von einer hinreichenden Übereinstimmung der Daten zwischen Woche 8 in Studie 111 und Woche 24 in den Studien 102 und 103 ausgegangen wird. Insgesamt wurde in dieser Patientengruppe ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber BSC festgellt[8]. Im Hinblick auf die festgestellten positiven Effekte bei Patienten mit einer G551D-Mutation[7] und unter der Annahme, dass sowohl bei Patienten mit einer G551D-Mutation als auch bei Patienten mit diversen Gating-Mutationen (nicht G551D)[8] vergleichbare Wirkungen durch eine Ivacaftor-Behandlung erzielt werden, wird bei der Bewertung der hier zu betrachtenden Säuglingen im Alter von 4 bis < 6 Monaten der festgestellte Zusatznutzen von Ivacaftor bei der Behandlung von älteren Patienten insbesondere von den über 12-Jahrigen mit einer G551D-Mutation7 sowie zusätzlich von Kindern ab 6 Jahren jeweils mit einer

17 Assessment Report; EMEA/H/C/002494/II/0009 vom 26. Juni 2014; verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gewissen Weise – das hat dazu geführt, dass sich die Lebenserwartung in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert hat –, aber es gelingt uns eben auch nur zum Teil. Nach wie vor haben wir Kinder, inzwischen glücklicherweise selten, die an der Erkrankung versterben, aber eben immer noch Kinder, die an dieser Erkrankung versterben, jedoch viele junge Erwachsene mit einer deutlich verminderten Lebenserwartung. Insofern ist es für uns natürlich von hohem Interesse, da mehr an Therapien, aber vor allem von hohem Interesse, eine kausale Therapie möglichst früh zur Verfügung zu haben. Das haben wir bei den unter 6-Jährigen bisher nicht, außer bei den Patienten mit G551D-Mutation, für die es das Medikament Kalydeco® gibt, das ebenfalls ein CFTR-Modulator ist, bei dem wir sehr beeindruckende Ergebnisse auch bei den kleinen Kindern haben." Ebenso PD Dr. Barker (AkdÄ): "*Wenn es wie mit den neuen CFTR-Modulatoren die Möglichkeit einer ursächlichen Behandlung gibt, dann ist es für uns von größtem Interesse, sie so früh wie möglich einzusetzen und auch eine sowohl wirksame als auch gut verträgliche Behandlung zum frühestmöglichen Zeitpunkt einzusetzen, um eben die Auswirkungen des Ionentransportdefektes schon primär zu verhindern und nicht erst, wie wir es jetzt mit den symptomatischen Therapien tun, die ja alle zusätzlich auch in den Studien zum Einsatz gekommen sind, auf die Auswirkungen auf Ernährung, auf Schleim in der Lunge und all diese anderen Dinge weiter achten zu müssen. Insofern ist es ganz klar: Nicht nur die Patienten, sondern auch wir Behandler träumen davon, dass es sichere und gut wirksame Medikamente auch schon für ganz junge Kinder gibt. ...*"	G551D-Mutation7 bzw. mit diversen Gating-Mutationen (nicht G551D)8 berücksichtigt. Die daraus abgeleitete Übertragbarkeit des Zusatznutzens ist auf Basis der vorher dargelegten Argumentation auf jüngere Patienten, in der vorliegenden Nutzenbewertung auf die 4 bis < 6 Monate alten Säuglinge - mit zystischer Fibrose und gleichen Gating-Mutationen, sachgerecht. <u>Fazit</u> In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen ab 6 bzw. 12 Jahren auf Säuglinge im Alter von 4 bis 6 Monaten mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe, angenommen wird. Der Zusatznutzen ist aber nicht quantifizierbar, da die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Weiteren ist aus der Dossierbewertung des IQWIG nicht ersichtlich, weshalb der Krankheitsmechanismus (vgl. oben) bei Säuglingen ein anderer sein soll als bei Patienten ab 6 bzw. 18 Jahren. Es bleibt bei einer Erkrankung, die auf einem genetischen Defekt im CFTR-Gen beruht und dessen Folge ein fehlerhafter Transport von Chloridionen durch die Zellmembran ist. Dies führt zu einer Dehydrierung des epithelialen Flüssigkeitsfilms in wichtigen Organen - sprich Einschränkung von Organfunktionen - wie Lunge, Leber, Pankreas und letztlich zum Organversagen. Ivacaftor setzt anders als alle sonst in diesem Anwendungsgebiet zugelassenen rein symptomatischen Therapien an der Ursache der Erkrankung an und modifiziert damit den Krankheitsverlauf. Daran ändert auch das Alter der Patienten nichts.	
<u>Patientenzahlen</u> In der Dossierbewertung des IQWiG wird festgehalten, dass das methodische Vorgehen zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation nicht adäquat sei. Diese Aussage steht nicht mit den verfügbaren Angaben aus dem deutschen und dem europäischen Mukoviszidose-Patientenregister in Übereinstimmung. In der Herleitung der Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation ist der Zulassungsinhaber für die vorliegende Indikationserweiterung von den zum Dossier-Einreichungsdatum aktuell publizierten Angaben des deutschen Mukoviszidose-Registers ausgegangen. Darin sind 6.340 Patienten berichtet, die im Berichtsjahr 2018 wenigstens einmalig	Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (18. Februar 2021) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet der zystischen Fibrose zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet: Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8.000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen[18].

18 https://www.muko.info/ Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dokumentiert wurden und für die auch eine Einwilligungserklärung vorliegt. Zwischenzeitlich wurden durch das deutsche Mukoviszidose-Register aktualisierte Zahlen für das Berichtsjahr 2019 veröffentlicht, wo von 6.463 Patienten berichtet wird. 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 wir nicht weiter spezifiziert oder 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. 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).	Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6.340 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat (8.042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt). Die vom pharmazeutischen Unternehmer errechnete Anzahl von 1 Patienten in der GKV-Zielpopulation stimmt allerdings mit eigenen Berechnungen des IQWIGs unter Verwendung der vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Anteilswerte für die Mutationen und den damit verbundenen Unsicherheiten überein. Die Anzahl von 1 Patienten in der GKV-Zielpopulation scheint somit plausibel.

<u>Effekte zu betrachteten Endpunkten</u> Zu der Feststellung in der Nutzenbewertung, dass zu den betrachteten Endpunkten keine Effekte (weder zum Nachteil noch zum Vorteil) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) gezeigt wurden, erlauben wir uns folgendes festzuhalten: Die Dossierbewertung des IQWiG stellt ja gerade selbst fest, dass sich viele Symptome der Mukoviszidose, besonders bei der R117H-Mutation, erst in einem späteren Alter manifestieren, auch wenn deren Grundlagen früher, nämlich teils bereits in utero gelegt werden. Aber erst die Manifestation der Symptome erlaubt es, Effekte der Therapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu zeigen. Dem Biomarker Schweißchlorid ist daher gleichzeitig eine hohe Bedeutung zuzuweisen und zeigt bereits in der Altersgruppe der Säuglinge und (Klein-)Kinder den klinischen Nutzen an. Einen Effekt in dieser Konstellation im frühen Alter zu zeigen, ist unwahrscheinlich. Daher verfolgt das pharmazeutische Unternehmen, wie auch die EMA, den logischen Ansatz des Evidenztransfers. Zudem sind Säuglinge im Alter ab 4 bis <6 Monaten im Rahmen ihrer rasanten Entwicklung vielen Veränderungen ihres Körpers ausgesetzt, was die Zuordnung von Effekten zusätzlich erschweren kann und zur Verfälschung nicht anhand von Markern messbarer Ergebnisse führt. Zum Thema messbare Veränderungen verweisen wir auf die Diskussion zu BMI in vorherigen Verfahren. Das bestätigten auch die Experten in vergangenen Anhörungen (u. a. siehe Zitate oben). Zusammenfassend bleibt hervorzuheben, dass bei einem progredientem Krankheitsverlauf eine frühe Bekämpfung der Ursachen unumgänglich bleibt (siehe hierzu auch die Begründung für die Einführung eines erweiterten Neugeborenenscreenings durch den G-BA).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmender: BIO Deutschland

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Damit sind die Voraussetzungen für einen Evidenztransfer des Zusatznutzens von älteren Populationen auf die vorliegenden jüngeren Populationen gegeben, da • es sich bei CF um eine genetische Erkrankung handelt; • der Krankheitsverlauf, sprich die Progression, bekannt ist • und das Dosis-Wirksamkeitsverhältnis in Studien geprüft und gewichtsabhängig angepasst wurde.	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

5.3 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	15.03.2021
Stellungnahme zu	Ivacaftor / Kalydeco® (4 bis <6 Monate) Vorgangsnummern D-605 und D-619
Stellungnahme von	*Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einordnung der Erkrankung in den Therapiekontext</u> Die cystische Fibrose (CF) oder Mukoviszidose ist eine angeborene, lebensverkürzende Stoffwechselerkrankung. Zäher Schleim verlegt dabei die Lunge, aber auch andere Organe wie Bauchspeicheldrüse, Magen-Darm-Trakt, Leber- und Gallenwege, Fortpflanzungsorgane und Nebenhöhlen sind durch den eingeschränkten Chloridionentransport betroffen. Folgen der Erkrankung sind strukturelle Schäden sowie Einschränkungen der Organfunktion bis zum Organversagen. Die Haupttodesursache bei Patienten mit CF ist die Lungenbeteiligung, an der 8 von 10 Betroffenen versterben. Um derartige Schädigungen zu verhindern, besteht das Ziel darin, möglichst früh mit einer kausalen Behandlung zu beginnen und die Krankheitsprogression zu bremsen. In diesem Zusammenhang wurde 2016 auch in Deutschland das Neugeborenen-Screening für CF eingeführt. Dies erlaubt, eine CF möglichst früh diagnostizieren und therapieren zu können. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat ein mehrstufiges Entwicklungsprogramm aufgelegt, um die Wirksamkeit und die Sicherheit der Behandlung mit Ivacaftor über alle Altersklassen hinweg zu überprüfen und damit eine möglichst frühzeitige Therapie zu ermöglichen. Eine kausale Therapie kann nun bereits bei Säuglingen ab 4 Monaten gestartet werden. 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.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
CFTR-Modulatoren sind nicht nur Arzneimittel für eine insgesamt seltene Erkrankung, sondern hierbei insbesondere zu beachten ist, dass es sich um eine gezielt wirkende „Präzisionsmedizin“ handelt, da nur jeweils ein genau umschriebener Teil der Patienten mit Mukoviszidose damit adressiert wird. Insgesamt gibt es über 350 krankheitsverursachende Mutationen. Das Vorgehen des pU, durch besonders aufwändig durchzuführende Studien bei kleinen Kindern bzw. Säuglingen den Patientennutzen der CFTR-Modulation mit ihrem „präventiven“ Aspekt zu optimieren, so dass es im Idealfall bei diesen Patienten im weiteren Verlauf gar nicht mehr zu fortgeschrittenen Erkrankungserscheinungen wie irreversiblen Organschäden kommt, ist konsequent.	
<u>Evidenztransfer akzeptieren</u> Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) akzeptiert zwar grundsätzlich den Ansatz des pU, Studienergebnisse von älteren Patienten auf die für die Nutzenbewertung relevante Population zu übertragen, hält allerdings die konkrete Umsetzung für nicht geeignet. Der Ansatz des pU, auf Basis der Ergebnisse aus den Studien VX12-770-111, VX08-770-102 und VX08-770-103 bzw. aus den Studien VX11-770-110 und VX12-770-112 mit Patienten ab 6 Jahren die Ergebnisse auf die Zielpopulation der Säuglinge von 4 bis <6 Monaten mit einer R117H- oder Gating-Mutation	<u>Bewertung bezüglich einer Übertragung des Zusatznutzens</u> Obgleich die oben beschriebene Studie 124 aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, liefert sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens. Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) vom Jahr 2020[19] ist zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie 124 als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von bereits zugelassenen Patientenpopulationen (Erwachsene, Jugendliche, Kinder ab 6 bzw. 2 Jahren) auf die 4 bis < 6

19 Assessment Report; EMEA/H/C/002494/II/0086 vom 17. September 2020; verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0086-epar-assessment-report-variation_en.pdf *[Zugriff 22.04.2021]*

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zu übertragen mit dem Ziel, den Zusatznutzen von älteren Patienten derselben Mutationen auf die Säuglinge von 4 bis <6 Monaten zu übertragen, wird vom IQWiG nicht akzeptiert. Dies verwundert, hatte der G-BA doch im letzten Jahr in den drei Beschlüssen zu Ivacaftor bei 1-2 jährigen Patienten, bei 6-11 Monate jungen Patienten mit Gating-Mutationen sowie bei Patienten ab 6 Monaten mit einer R117H-Mutation einen Evidenztransfer als gerechtfertigt angesehen und wie folgt jeweils begründet: *„Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die Kinder von 12 – < 24 Monaten mit diversen Gating-Mutationen sind auch für den G-BA ausschlaggebend für einen Evidenztransfer.* *Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbbare Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die Patientenpopulation der 12 bis < 24 Monate alten Kinder und den älteren Patienten identisch. Durch eine Behandlung mit Ivacaftor wird die Funktionalität der Chlorid-Kanäle moduliert unabhängig vom Alter des Patienten.* *Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose noch relativ wenige Symptome aufweisen.“* (Tragende Gründe zum Beschluss der Nutzenbewertung von Ivacaftor; 20.02.2020, 04.06.2020 bzw. 17.12.2020) Auch im Anhörungsverfahren zu Ivacaftor für CF-Patienten im Alter von 6-11 Monaten mit einer Gating-Mutation haben klinische Experten den	Monate alten Säuglinge mit den Gating-Mutationen G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R herangezogen wurde. Die Feststellungen der EMA zur medizinischen Rationale der Übertragung der Daten von älteren Patientengruppen auf die Säuglinge im Alter von 4 bis < 6 Monaten im gleichen Anwendungsgebiet sind auch für den G-BA ausschlaggebend für einen Evidenztransfer. Bei der zystischen Fibrose handelt es sich um eine vererbbare Multisystemerkrankung, bei der Mutationen im CFTR-Gen Störungen im Chloridkanal exokriner Drüsen verursachen. Die pathophysiologischen Hintergründe (Störung im Chlorid-Kanal) sind somit für die hier relevante Patientenpopulation der 4 bis < 6 Monate alten Säuglingen mit denen der älteren Patienten identisch. Durch eine Behandlung mit Ivacaftor wird die Funktionalität der Chlorid-Kanäle moduliert, unabhängig vom Alter des Patienten. Die zystische Fibrose verläuft progredient, d.h. die Ausprägung wird mit höherem Alter stärker, so dass jüngere Patienten mit zystischer Fibrose noch relativ wenige Symptome aufweisen. Die geringere Symptomlast und Verbesserung der Symptome im Ivacaftor-Arm zeigt sich auch bei den Patienten im Alter von 6 bis 11 Jahre im Vergleich zu den älteren Patienten ab 12 Jahren. Beide Altersgruppen wurden in den Studien 103 und 102 bei Patienten mit einer G551D-Mutation untersucht und stützen diesen Sachverhalt[7]. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit zystischer Fibrose mit einer Gating Mutation ist sowohl für Säuglinge ab 4 bis < 6 Monate als auch für ältere Patienten ab 6 bzw. 12 Jahren identisch (Best-Supportive-Care). Insofern ist dadurch ein maßgebliches

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Evidenztransfer sogar für jüngere Patienten empfohlen, da *„man […] bei noch jüngeren Kindern bei früherem Therapiestart möglicherweise sogar von einem größeren Effekt ausgehen [kann], da die Umbauvorgänge in der Bauchspeicheldrüse noch weniger fortgeschritten sind und man dadurch möglicherweise noch das Potenzial hat, mehr gesundes Bauchspeicheldrüsengewebe zu erhalten.“* (Mündliche Anhörung zu Ivacaftor am 21. April 2020) Der frühe Therapiestart wurde auch für CF-Patienten ab 6 Monaten mit einer R117H-Mutation befürwortet: *„Je früher wir die Therapie einleiten, desto besser. Dass Ivacaftor bei R117H wirkt, sehen wir in der klinischen Routine.“* (Mündliche Anhörung zu Ivacaftor am 09. November 2020) Für den BPI ist es nicht nachvollziehbar, warum diese Rationale bei einem noch jüngeren Patientenkollektiv, nämlich 4 bis <6 Monate alten Säuglingen, nicht mehr Stand halten sollte. Das IQWIG merkt an, dass es die vorliegenden 8-Wochen-Daten der Studie VX12-770-111 für die Bewertung nicht akzeptiert, da der Beobachtungszeitraum zu kurz sei. 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 Zulassungsbehörde EMA. Trotz der Kürze der Dauer konnten überzeugende Ergebnisse bezogen auf Wirksamkeit und Sicherheit gezeigt werden.	Kriterium für einen Evidenztransfer im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gegeben. Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt. In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung bei vergleichbarer Pathophysiologie vorliegt, und unter Berücksichtigung der vorgelegten Daten der Studie 124 bei Säuglingen ab 4 bis < 6 Monate mit überwiegender G551D-Mutation, die im Vergleich zu den bereits bewerteten Studien 103 und 102 bei Patienten ab 6 bzw. ab 12 Jahren mit G551D-Mutation auf weitestgehend gleichgerichtete Effekte in der Wirksamkeit hinweisen, sowie angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie, wird von einer Übertragbarkeit der positiven Effekte von Ivacaftor ausgegangen. Hierbei wird insbesondere auf den Vorteil von Ivacaftor beim Endpunkt „BMI z-Score“ abgestellt. Die G551D-Mutation stellt die häufigste Gating-Mutation im CFTR-Gen dar. Das Vorliegen dieser Mutation war Einschlusskriterium für die bereits genannten Studien 103 und 102, in denen ein Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden konnte. So wurde bei den Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und bei den älteren Patienten ab 12 Jahren ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet[7]. Die Effekte einer Ivacaftor-Behandlung bei Patienten ab 6 Jahren mit einer der o.g. Gating-Mutationen (nicht-G551D) wurde wiederum in der 8-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten Cross-over Studie 111 untersucht[8]. Gegenüber BSC zeigten sich Vorteile im Endpunkt FEV_1

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auch wenn im Einzelnen ggf. nicht für aus Sicht des IQWiG wünschenswerten Parameter in den Studien immer vergleichende Daten zur Verfügung stehen, so bedeutet dies nicht, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der älteren Patienten auf die Zielpopulation völlig unmöglich ist. Denn bezüglich des Wirkmechanismus, des Erscheinungsbilds der Erkrankung sowie der Wirksamkeit und Sicherheit ist eine hinreichende Vergleichbarkeit gegeben.	sowie in den Domänen Vitalität und subjektive Gesundheitseinschätzung des Fragebogens CFQ-R bei Patienten ab 14 Jahren. Auch für den Endpunkt BMI z-Score konnte ein Vorteil von Ivacaftor gegenüber BSC gezeigt werden, wobei die Relevanz des Ausmaßes nicht abschließend beurteilt werden konnte, da bereits zu Studienbeginn in beiden Behandlungsgruppen Werte im normalen Bereich vorlagen. Da die 8-wöchige Studiendauer zur Beurteilung der Nachhaltigkeit patientenrelevanter Endpunkte zu kurz war, wurden die Feststellungen der Zulassungsbehörde EMA[20] berücksichtigt, in denen von einer hinreichenden Übereinstimmung der Daten zwischen Woche 8 in Studie 111 und Woche 24 in den Studien 102 und 103 ausgegangen wird. Insgesamt wurde in dieser Patientengruppe ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ivacaftor gegenüber BSC festgellt[8]. Im Hinblick auf die festgestellten positiven Effekte bei Patienten mit einer G551D-Mutation[7] und unter der Annahme, dass sowohl bei Patienten mit einer G551D-Mutation als auch bei Patienten mit diversen Gating-Mutationen (nicht G551D)[8] vergleichbare Wirkungen durch eine Ivacaftor-Behandlung erzielt werden, wird bei der Bewertung der hier zu betrachtenden Säuglingen im Alter von 4 bis < 6 Monaten der festgestellte Zusatznutzen von Ivacaftor bei der Behandlung von älteren Patienten insbesondere von den über 12-Jahrigen mit einer G551D-Mutation7 sowie zusätzlich von Kindern ab 6 Jahren jeweils mit einer G551D-Mutation7 bzw. mit diversen Gating-Mutationen (nicht G551D)8 berücksichtigt.

20 Assessment Report; EMEA/H/C/002494/II/0009 vom 26. Juni 2014; verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kalydeco-h-c-2494-ii-0009-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die daraus abgeleitete Übertragbarkeit des Zusatznutzens ist auf Basis der vorher dargelegten Argumentation auf jüngere Patienten, in der vorliegenden Nutzenbewertung auf die 4 bis < 6 Monate alten Säuglinge - mit zystischer Fibrose und gleichen Gating-Mutationen, sachgerecht.
<u>Patientenrelevanz von Schweißchlorid anerkennen</u> Das IQWiG geht in seinen Bewertungen D-605 und D-619 nicht auf die Schweißchlorid-Konzentration ein. Die Schweißchlorid-Konzentration wird in Fachkreisen als relevant erachtet, da eine Veränderung einen direkten Schluss auf die CFTR-Funktion und somit das Ausmaß des auch vom Patienten wahrnehmbaren Therapieeffekts erlaubt. Dies wiederum beeinflusst Behandlungsentscheidungen und damit zusammenhängend die Prognose des Patienten. Auch die EMA bestätigt die Relevanz der Schweißchlorid-Konzentration zur Einschätzung der Wirksamkeit. Es erscheint somit folgerichtig, dass auch der G-BA die Patientenrelevanz der Schweißchlorid-Konzentration anerkennt.	*Schweißchloridkonzentration* Die Messung von Chloridwerten im Schweiß wird standardmäßig im Rahmen der Diagnosestellung eingesetzt, da die Werte die Funktionalität des CFTR-Proteins, wodurch pathophysiologisch die Erkrankung ursächlich bedingt ist, widerspiegeln. Da das Ausmaß einer Senkung der Schweißchloridkonzentration nicht direkt mit dem Ausmaß der Veränderung der Symptomatik assoziiert ist, wird der Endpunkt nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und ergänzend betrachtet. In Studie 124 zeigte sich im Vergleich zu Baseline eine deutliche Reduktion der Schweißchlorid-Werte nach 24 Wochen.
<u>Patientenrelevanz des Body-Mass-Index (BMI) anerkennen</u> Patienten mit CF haben stets ein erhöhtes Risiko für Untergewicht bedingt durch mit der Krankheit assoziierte Störungen in der Nährstoffaufnahme, welches auch mit einer schlechteren Krankheitsprognose verbunden ist. Folgerichtig liegen die Zielwerte für den BMI über denen von Gesunden.	*Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße – z-Scores* In der Studie 124 wurde die Veränderung des z-Scores von Körpergewicht zur Körpergröße über 24 Wochen als Endpunkt erhoben. Das Verhältnis von Körpergewicht zu Körpergröße ist für die vorliegende Indikation von Bedeutung, da Entwicklungsstörungen und die gestörte Nährstoffaufnahme zu den typischen Anzeichen der zystischen Fibrose gehören. Dieser Endpunkt wird insbesondere bei Kindern und Säuglingen

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG erkennt die Patientenrelevanz des BMI bzw. des altersabhängigen z-Score in den vorliegenden Nutzenbewertungen nicht an. Die Studiendaten der pivotalen Studie für Ivacaftor legen nahe, dass die Patienten numerische Verbesserung in den z-Scores zeigen. Angesichts dessen sowie des generellen Risikos für CF-Patienten für Untergewicht verbunden mit dessen Folgen für die Krankheitsprognose ergibt sich die grundsätzliche Relevanz des BMI, der daher ebenso in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte.	mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevanter Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt. Die eingeschlossenen Säuglinge wiesen bereits bei Beginn der Studie ein Verhältnis von Körpergewicht zur Körpergröße auf, was im Normbereich der gesunden Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts liegt (z-Score). Zum Studienende zeigten sich keine Veränderungen des Verhältnisses von Körpergewicht zur Körpergröße zu Baseline. Es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit das zunehmende Alter und die Entwicklung der Patienten das Ergebnis beeinflusst.
<u>Ergänzende Evidenz aus der täglichen Anwendung berücksichtigen</u> Es ist darauf hinzuweisen, dass aufgrund der mehrjährigen Marktverfügbarkeit ergänzende Evidenz aus der täglichen Anwendung zur Verfügung steht und im Dossier erwähnt wurde. So liegen für die Monotherapie Daten aus einer mit der EMA abgestimmten Langzeitbeobachtungsstudie mit Registerdaten aus den USA und UK vor. Diese bestätigen nicht nur eine anhaltende Stabilisierung der Lungenfunktion sowie eine Reduktion für pulmonale Exazerbationen, sondern liefern auch erste Hinweise auf Vorteile der Ivacaftortherapie in Bezug auf eine Stabilisierung in der Körperstatur und -entwicklung. Insgesamt enthalten diese Daten somit weitere Belege für patientenrelevante Vorteile der Therapie mit Ivacaftor, die voraussichtlich umso größer ausfallen, je früher mit der kausalen Therapie begonnen wird.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die ergänzende Evidenz aus der täglichen Anwendung sollte im Rahmen der Bewertung berücksichtigt werden.	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

5.4 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2021
Stellungnahme zu	Ivacaftor (Kalydeco®)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Hausvogteiplatz 13* *10117 Berlin* *Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2021 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) von Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited veröffentlicht. Das Orphan Drug Tezacaftor/Ivacaftor im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen wird angewendet zur Behandlung von Säuglingen ab 4 Monaten, Kleinkindern und Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 5 kg und weniger als 25 kg mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose), die eine R117H - CFTR-Mutation oder eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Für Säuglinge ab 4 bis < 6 Monate mit einem Körpergewicht ab 5 kg, die eine der o.g. Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen, sieht das IQWiG im Vergleich zu BSC einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Für Säuglinge ab 4 bis < 6 Monate mit einem Körpergewicht ab 5 kg, bei denen eine R117H-Mutation im CFTR-Gen vorliegt, sieht das IQWiG im Vergleich zu BSC einen Zusatznutzen als nicht belegt an.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
Besonderheiten einer pädiatrischen Studiendurchführung Festzustellen ist, dass mit Ivacaftor wiederholt ein Arzneimittel in einem pädiatrischen Anwendungsgebiet an den Bewertungskriterien der Nutzenbewertung scheitert. Die Vorgehensweise des IQWiG steht	<u>Fazit</u> In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens zu Ivacaftor von Kindern und Jugendlichen ab 6 bzw. 12 Jahren auf Säuglinge im Alter von 4 bis 6

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
damit nicht nur im Widerspruch zur Zulassungsbehörde, sondern auch zur Intention des Gesetzgebers im AM-VSG, die Besonderheiten bei der Stu-diendurchführung für Kinderarzneimittel in der Nutzenbewertung besser zu berücksichtigen. Diese Besonderheiten finden in der Bewertung des IQWiG weiterhin keinerlei Beachtung. Der G-BA sollte in seiner Entscheidung die Bewertung des IQWiG kritisch hinterfragen und die Vorgabe des Gesetzgebers zur Berücksichtigung der Besonderheiten bei der Studiendurchführung von Kinderarzneimitteln berücksichtigen.	Monaten mit zystischer Fibrose mit folgenden Gating-Mutationen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R, insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien in dieser Altersgruppe, angenommen wird. Der Zusatznutzen ist aber nicht quantifizierbar, da die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population, lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

5.5 Stellungnahme: Dr. med. Florian Stehling

Datum	22.03.2021
Stellungnahme zu	Ivacaftor (zystische Fibrose, 4 bis < 6 Monate, mit Gating-Mutationen)
Stellungnahme von	*<< Firma/Institution >>*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Florian Stehling

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Stellungnahme bezieht sich auf den IQWiG-Bericht Nr. 1055 Ivacaftor (zystische Fibrose, 4 bis < 6 Monate, mit Gating-Mutationen) Im Bericht 1055 kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass es bei Patienten mit Mukoviszidose in der Altersklasse 4-6 Monate und einer Gating Mutation (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R) keinen Zusatznutzen eine Therapie mit Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care (BSC) gibt. Die Hauptargumente sind 1. Das Fehlen von direkt vergleichenden Daten zwischen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der für die Altersklasse relevanten Studie (VX15-770-124) (1) und 2. Einer nicht angemessenen Übertragbarkeit von Daten aus Studien mit älteren Kindern aus den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 auf die Zielpopulation (4 bis < 6 Monate). Das IQWiG sieht hier unterschiedliche Effekte von Ivacaftor gegenüber BSC in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium und kritisiert, dass pulmonale Exazerbationen als patientenrelevanter Endpunkt in der VX15-770-124 anders definiert worden sind als in den Studien VX08-770-102 und VX08-770-103 mit älteren Kindern. Bei Säuglingen sind die in der VX08-770-103 angelegten Fuchs Kriterien nicht anwendbar. In der internationalen Literatur werden pulmonale Exazerbationen im Säuglingsalter kaum standardisiert erfasst, sondern vertrauen im Wesentlichen auf die Einschätzung des behandelnden Mukoviszidosearztes, was sich auch in Definition 1 (Tabelle 10) wiederspiegelt. Daher können die Definitionen zwischen der	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Ivacaftor (Kalydeco®). Das hier bewertete Anwendungsgebiet umfasst Säuglinge mit zystischer Fibrose im Alter von 4 bis < 6 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R. Kalydeco® wurde als Orphan Drug zugelassen, hat jedoch die 50 Mio. Euro Umsatzgrenze überschritten. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt. Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die einarmige, offene Phase III-Studie VX15-770-124 vor. Obgleich die Studie aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist, liefert sie stützende Daten für eine Übertragung des Zusatznutzens. Aufgrund fehlender vergleichender Daten wurden die Ergebnisse von Studien mit Ivacaftor bei älteren Patienten herangezogen. Anhand dieser Studien wurde sowohl bei den 6- bis 11-jährigen Kindern mit G551D-Mutation[7] als auch bei Patienten ab 6 Jahren mit anderen Gating-Mutationen (nicht G551D)[8] ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, und bei Patienten ab 12 Jahren mit

Stellungnehmer: PD Dr. Florian Stehling

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
pulmonalen Exazerbation im Säuglings- und Schulkindalter nicht harmonisiert werden. Das IQWiG sagt, dass die Effekte von Ivacaftor gegenüber BSC in verschiedenen Krankheitsstadien unterschiedlich sind. Das ist zweifellos richtig, da die klinischen Manifestationen der Mukoviszidose als progrediente Erkrankung sich in verschiedenen Altersstufen unterscheiden. Allerdings ist der Effekt auf den Basisdefekt (die CFTR-Funktion) gleich. Die Schweißchloridkonzentration als Surrogat für die CFTR-Funktion wird durch die Therapie mit Ivacaftor in allen Altersklassen signifikant reduziert, daher ist der physiologische Effekt von Ivacaftor sehr wohl vergleichbar. Der Verlauf und die Therapie der Mukoviszidoseerkrankung unterscheidet sich im frühen Säuglingsalter von der in höheren Lebensalter. Die Therapie der exokrinen Pankreasinsuffizienz (PI) ermöglicht ein normales Gedeihen, die Therapie der Lungenerkrankung ist vor allem präventiv ausgerichtet und hat das Ziel irreversible strukturelle Lungenschäden und eine chronische Fehlbesiedlung/Infektion zu vermeiden. Der beste präventive Therapieansatz (in allen Altersklassen) ist natürlich die Verbesserung des Basisdefekts (der CFTR Funktion). Ein in klinischen Studien mit Patienten mit Mukoviszidose bisher nur selten betrachteter Endpunkt ist die PI, da die PI historisch als irreversibel galt (2). In der Therapie der Multisystemerkrankung Mukoviszidose war die Behandlung der PI aber die erste etablierte Therapie und bleibt insbesondere im Säuglingsalter die wichtigste Säule der Gesamtbehandlung. Eine Normalisierung der Pankreasfunktion durch CFTR-Modulation kann als breakthrough success in der Mukoviszidose Versorgung gar nicht hoch genug bewertet werden.	G551D-Mutation[7] ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, jeweils gegenüber BSC abgeleitet. Insbesondere vor dem Hintergrund des vergleichbaren Erkrankungsbildes, des progredienten Verlaufs und der Einschränkungen bei der Durchführung von klinischen Studien kommt der G-BA zu dem Schluss, dass die Übertragbarkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor von den älteren Patienten ab 6 bzw. 12 Jahren auf die hier zu betrachtenden 4- bis < 6 Monate alten Säuglinge angenommen wird. Aufgrund der Unsicherheit durch die Übertragung des Zusatznutzens auf eine jüngere Population lässt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen feststellen.

Stellungnehmer: PD Dr. Florian Stehling

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Grundsätzlich hat das Ivacaftor bei vergleichbarem Effekt auf den Basisdefekt also unterschiedliche klinische Effekte in unterschiedlichen Altersklassen, was daran liegt, dass in unterschiedlichen Altersklassen unterschiedliche klinische Manifestationen im Vordergrund stehen. Die Therapie des Basisdefektes ist aber die entscheidende gemeinsame Grundlage auf der ein Teil der Daten (die physiologischen Effekte auf das Schweißchlorid) übertragbar sind.	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. Davies JC, Wainwright CE, Sawicki GS, Higgins MN, Campbell D, Harris C, Panorchan P, Haseltine E, Tian S, Rosenfeld M. Ivacaftor in Infants Aged 4 to <12 Months with Cystic Fibrosis and a Gating Mutation. Results of a Two-Part Phase 3 Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203: 585-593.

2. Nichols AL, Davies JC, Jones D, Carr SB. Restoration of exocrine pancreatic function in older children with cystic fibrosis on ivacaftor. *Paediatr Respir Rev* 2020; 35: 99-102.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Ivacaftor

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. April 2021

von 16.27 Uhr bis 17.12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd:**

Frau Schmeding
Herr Dr. Dr. Patchev
Frau Dr. Kräss
Herr Dr. Goertz
Herr Petry
Herr Dr. Obermeier

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

Herr Kahnert
Frau Dr. Wöhling

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

Frau Maier-Merck
Frau Lietz

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Essen (UK Essen):**

Herr Dr. Stehling

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Jena (UKJ):**

Herr Dr. Lorenz (nicht zugeschaltet)

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie GmbH & Co. KG:**

Herr Hartmann
Frau Dr. Dietz

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 16:27 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich bitte diejenigen um Verzeihung, die jetzt neu hinzugekommen sind. Wir haben knapp 30 Minuten Verspätung. Die vorangegangenen Anhörungen hatten sich etwas in die Länge gezogen.

Wir sind im Bewertungsverfahren Ivacaftor/Tezacaftor plus Ivacaftor für neue Anwendungsgebiete in verschiedenen Verfahren. Wir haben zum einen Ivacaftor/Tezacaftor plus Ivacaftor bei homozygoter F508del-Mutation ab sechs bis elf Jahren – das Anwendungsgebiet A betrifft Dossier 608 und Dossier 623 –, Ivacaftor/Tezacaftor plus Ivacaftor bei heterozygoter F508del-Mutation ab sechs bis elf Jahren – Anwendungsgebiet B betrifft Dossier 609 und 624 –, Ivacaftor bei Gating-Mutation ab vier bis unter sechs Monaten – Anwendungsgebiet C, Dossier 605 – und Ivacaftor bei R117H-Mutation ab vier bis unter sechs Monaten – Anwendungsgebiet D ist Dossier 619.

Das Ganze ist vom IQWiG unter dem 25. Februar 2021 bewertet worden. Zu diesen Bewertungen des IQWiG haben Stellung genommen Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Ltd als pharmazeutischer Unternehmer, als klinische Fachexperten Herr Privatdozent Dr. Stehling, Universitätsklinikum Essen, hier Klinik für Kinderheilkunde III, und Herr Lorenz, Universitätsklinikum Jena, dort der Leiter des Mukoviszidosezentrums, bezogen auf das Anwendungsgebiet B, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG zum Anwendungsgebiet A und B, BIO Deutschland e. V., der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für Vertex müssten anwesend sein Frau Schmeding, Herr Dr. Patchev, Frau Dr. Kräss, Herr Dr. Goertz, Herr Petry und Herr Dr. Obermeier, dann Herr Dr. Stehling vom Universitätsklinikum Essen als Kliniker, Herr Dr. Lorenz aus Jena – ich sehe ihn nicht –, Herr Kahnert und Frau Dr. Wöhling von BIO Deutschland, Herr Hartmann und Frau Dr. Dietz von AbbVie, Herr Dr. Rasch vom vfa, Frau Maier-Merck und Frau Lietz vom BPI. Ich frage noch einmal nach Herrn Dr. Lorenz vom Universitätsklinikum Jena. – Er fehlt nach wie vor. Ist sonst noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend zu den in Rede stehenden Bewertungen des IQWiG vom 25. Februar Stellung zu nehmen. Dann würden wir zu allen Anwendungsgebieten in eine muntere Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte schön, Herr Petry.

Herr Petry (Vertex): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte, Herr Professor Hecken. Wir freuen uns, heute gemeinsam mit Ihnen erneut über Ivacaftor, den Therapiestandard der CFTR-Modulation, zu sprechen, zum einen – das wurde schon angedeutet – als Monotherapie für vier bis fünf Monate alte Patienten mit einer R117H- oder Gating-Mutation, zum anderen als Kombinationstherapie mit Tezacaftor/Ivacaftor für Patienten im Alter von sechs bis elf Jahren.

Durch die kurzfristige Zusammenlegung der Anhörung für beide Produkte, die bei uns zum Teil durch unterschiedliche Teams betreut werden, sind wir heute ausnahmsweise zu sechst seitens des pU vertreten. An dieser Stelle noch einmal vielen Dank für die Ausnahmeregelung.

Mein Name ist Dennis Petry. Ich bin bei Vertex im Market Access tätig und habe das Dossier für Tezacaftor/Ivacaftor in Kombination mit Ivacaftor verantwortet. Der Verständlichkeit halber – um das Ganze einfacher zu machen – werden wir uns nachfolgend lediglich auf Tezacaftor/Ivacaftor beziehen.

Bevor wir inhaltlich starten, möchte ich Ihnen gern kurz die Kollegen an meiner Seite vorstellen bzw. in dem derzeitigen Format sie selbst sich vorstellen lassen. – Frau Schmeding.

Frau Schmeding (Vertex): Danke schön. – Annette Schmeding ist mein Name. Ich leite von Vertex die Abteilung Market Access und übergebe an meine Kollegin Frau Dr. Kräss.

Frau Dr. Kräss (Vertex): Guten Tag! Mein Name ist Julia Kräss. Ich bin im Market-Access-Team von Vertex und verantwortlich für das Dossier Ivacaftor für Säuglinge von vier bis fünf Monaten. Damit übergebe ich an Herrn Dr. Dr. Patchev.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Guten Tag! Mein Name ist Patchev. Ich bin Arzt und bei Vertex zuständig für die pädiatrischen Indikationen in der CF und übergebe an Herrn Goertz.

Herr Dr. Goertz (Vertex): Mein Name ist Ralf Goertz. Ich bin Biostatistiker und in dieser Eigenschaft zuständig für die vier bis fünf Monate alten Säuglinge. Dann übergebe ich an Herrn Obermeier.

Herr Dr. Obermeier (Vertex): Mein Name ist Michael Obermeier. Ich bin ebenfalls Biostatistiker und bin verantwortlich für die Methodik des Tezacaftor/Ivacaftor-Dossiers sechs bis elf Jahre und gebe zurück an Herrn Petry.

Herr Petry (Vertex): Vielen Dank. – Der Schwerpunkt von Vertex ist die zystische Fibrose. Wir forschen 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. Daher entwickeln wir unsere Therapien kontinuierlich weiter hin zu neuen, noch selteneren Mutationen oder – im heutigen Falle – hin zu jüngeren Patientenpopulationen.

Die zystische Fibrose, auch Mukoviszidose genannt, ist eine angeborene, seltene und lebensverkürzende Multiorganerkrankung. Das mittlere Sterbealter in Deutschland liegt bei lediglich 34 Jahren. Die Ursache der Mukoviszidose ist ein Fehler im Erbgut, im sogenannten CFTR-Gen. Bei Menschen, die an zystischer Fibrose erkrankt sind, führen Mutationen im CFTR-Gen dazu, dass kein oder nur sehr wenig CFTR-Protein produziert wird bzw. der Chloridionenkanal in seiner Funktion stark eingeschränkt ist. Sehr früh bereits präsent sind Schäden an der Bauchspeicheldrüse und der Lunge, die im Verlauf der Erkrankung bis hin zum Organversagen führen. Haupttodesursache von Patienten ist dabei die Lungenbeteiligung. Hieran versterben acht von zehn Patienten.

Die Schäden an der Bauchspeicheldrüse führen zu Verdauungsstörungen, der verminderten Aufnahme von Nährstoffen bis hin zu Gedeihstörungen bereits bei Säuglingen. Außerdem entwickeln viele Patienten einen Diabetes.

Um derartige Schädigungen zu verhindern, muss das Ziel entsprechend darin bestehen, möglichst früh mit einer kausalen Behandlung zu beginnen und die Krankheitsprogression zu verlangsamen. Von der Relevanz dieses frühen Therapiebeginns zeugt das 2016 flächendeckend in Deutschland eingeführte Neugeborenenscreening für CF. Für Diagnostik wie auch für Therapie gilt: je früher, desto besser.

Die Strategie von Vertex ist es nun, präzise, hochinnovative Arzneimittel zu entwickeln, die die zugrunde liegende Krankheit adressieren. Im Kontext der CF nennen wir das die CFTR-Modulation. Diese sorgt dafür, dass das CFTR-Protein wieder funktioniert und somit die Krankheitsprogression gebremst werden kann. Es ist dabei unser Ziel, die Medikamente den betroffenen Patienten immer früher zur Verfügung stellen zu können. Deshalb haben wir bei beiden heute zu besprechenden Wirkstoffen die Indikation auf jüngere Patienten erweitert, im Falle von Ivacaftor auf Patienten im Alter von lediglich vier bis fünf Monaten, bei Tezacaftor auf Patienten im Alter von sechs bis elf Jahren. Damit können jetzt auch diese Altersgruppen bestmöglich versorgt werden.

Mit den Patienten mit R117H- oder Gating-Mutationen im Alter von vier bis fünf Monaten legen wir für Ivacaftor die gleiche Studie vor, die wir bereits letztes Jahr zweimal diskutiert haben, nur eben heute für eine noch jüngere Alterskohorte, die der vier bis fünf Monate alten Säuglinge. Die Studie zeigt insbesondere eine Verbesserung des Schweißchlorids. Darin hat die EMA erneut die Bestätigung des klinischen Nutzens von Ivacaftor gesehen.

Basierend auf dieser Studie und eines Evidenztransfers hat der G-BA bereits für die sechs bis elf Monate jungen und einjährigen Patienten einen Zusatznutzen attestiert. Jetzt liegen auch positive Daten für die vier bis fünf Monate jungen Säuglinge vor. Diese ermöglichen einen Evidenztransfer und somit die Ableitung eines Zusatznutzens.

Tezacaftor/Ivacaftor ist an Patienten indiziert, die entweder homozygot für die F508del-Mutation sind oder heterozygot für die F508del-Mutation und auf dem zweiten Allel eine Restfunktionsmutation aufweisen.

Für Tezacaftor/Ivacaftor liegen mehrere Studien vor, zum einen die pivotale einarmige 24-wöchige Studie. Diese wird ergänzt von einer randomisierten achtwöchigen Studie und darüber hinaus von einer 96-wöchigen Verlängerungsstudie. Somit liegt Evidenz für Tezacaftor/Ivacaftor über insgesamt drei Studien und einen Zeitraum von bis zu 120 Wochen vor. Wir sind daher der Meinung, dass auf dieser Basis ein Zusatznutzen ableitbar ist.

Bei den homozygoten Patienten sehen wir konsistent über alle Studien ein sehr gutes, der zVT vergleichbares Wirksamkeitsprofil. Bezüglich der Sicherheit erwies sich Tezacaftor/Ivacaftor als eine mit Vorteilen versehene Therapiealternative gegenüber der zVT, insbesondere hinsichtlich der respiratorischen Ereignisse und schwerwiegender pulmonaler Exazerbationen. Ärzte haben damit bei den homozygoten Patienten eine zweite kausale Therapieoption, um patientenindividuell und zusammen mit ihren Patienten entscheiden zu können, von welcher Therapie diese am meisten profitieren. Für Kinder, die heterozygot für die F508del-Mutation sind und auf dem zweiten Allel eine Restfunktionsmutation aufweisen, ist Tezacaftor/Ivacaftor die erste kausale und nun auch frühzeitig einsetzbare Therapieoption, und das mit einem überzeugenden Wirksamkeitsprofil und auch mit einem Sicherheitsprofil ähnlich wie Placebo.

Insgesamt stellt sich bei beiden Wirkstoffen bzw. Wirkstoffkombinationen in den jeweiligen Altersklassen die Frage: Sollten nicht auch diese Alterskohorten frühestmöglich mit CFTR-Modulatoren therapiert werden? Sollte hier nicht auch das Ziel sein, die Obstruktion zu verhindern, den Gesundheitszustand stabil zu halten und die immer noch zu kurze Lebenserwartung zu verlängern?

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, damit bin ich mit meiner Einführung am Ende und würde, wenn Sie gestatten, das Wort an Herrn Dr. Dr. Patchev für den medizinischen Teil übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann Herr Dr. Patchev.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Vielen Dank. – Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Um es vorwegzunehmen: Die Fragen meines Kollegen können wir alle mit Ja beantworten. Es ist unser Ziel, die Progression zu verhindern und die Patienten möglichst lange gesund zu halten. Denn Mukoviszidosepatienten leiden bereits vor ihrer Geburt. Die Organschäden und Symptome werden im Kindesalter immer mehr und immer stärker. Im jungen Erwachsenenalter sind die meisten Patienten bereits deutlich beeinträchtigt, was vor allem von einer Lungenfunktion bezeugt wird, die gerade bei der Hälfte von Gesunden liegt. Ein älteres Erwachsenenalter gibt es für diese Patienten leider nicht. Es ist eine chronische, progressive, lebensverkürzende Erkrankung.

Die Genotypen, um die es heute geht, unterscheiden sich lediglich darin, wie schnell sich der Teufelskreis der Progression dreht. Bei den Patienten mit zwei F508del-Mutationen oder mit den Gating-Mutationen dreht sich dieser schnell, und die Organschäden treten gehäuft und auch früh auf. Die Patienten sind früh beeinträchtigt.

Bei den Patienten mit den Restfunktionsmutationen dreht sich der Teufelskreis im Vergleich langsamer, aber dennoch schnell genug, dass auch diese Patienten im jungen Erwachsenenalter eine deutlich beeinträchtigte Lungenfunktion zeigen und circa 20 bis 30 Jahre früher versterben als Personen ohne Mukoviszidose.

Die unterschiedliche Dynamik ergibt sich aus der Genetik. Bei zwei F508del-Mutationen erreichen kaum funktionsfähige CFTR-Kanäle die Zellmembran. Bei Gating-Mutationen sind diese Kanäle zwar da, aber sie sind verschlossen, sie funktionieren nicht richtig. Bei Restfunktionsmutationen erreichen zwar ein bisschen funktionsfähige Proteine die Membran, allerdings reicht diese Restfunktion nicht aus, um die Erkrankung oder deren Progression zu verhindern.

Tezacaftor korrigiert nun den Proteindefekt der F508del-Mutation und auch der Restfunktionsmutationen und führt dazu, dass das Kanalprotein überhaupt wieder die Zellmembran erreicht, dort hingebracht wird und dort auch stabil verankert wird.

Ivacaftor wirkt wie eine Art Holzkeil, den man unter eine zufallende Tür steckt; das heißt, der Kanal wird vermehrt offengehalten und dadurch in seiner Funktion verstärkt.

Insgesamt wird durch die heute besprochenen CFTR-Modulatoren in allen Anwendungsgebieten genau der Effekt adressiert, der die Erkrankung und deren Progression verursacht. So ist es auch logisch, dass, wenn der krankheitsverursachende Defekt früher adressiert wird, wir weniger Schäden im Laufe der Zeit durch diesen Defekt entstehen lassen. Das soll heißen: Je früher die kausale Therapie beginnt, desto stärker können wir den Teufelskreis der Progression bremsen.

Im Anwendungsgebiet der Kinder mit den Restfunktionsmutationen ist Tezacaftor/Ivacaftor die einzige kausale Therapieoption, also die einzige Option, die die Kanäle wieder zur Membran bringt, dort stabil verankert und dem krankheitsverursachenden Defekt direkt entgegenwirkt.

In dem Anwendungsgebiet bei den Kindern mit zwei F508del-Mutationen ist Tezacaftor/Ivacaftor die zweite kausale Option neben der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Lumacaftor/Ivacaftor. Allerdings gibt es einen nicht unerheblichen Anteil von Patienten, für die Lumacaftor/Ivacaftor aus verschiedenen Gründen nicht infrage kommt, zum Beispiel, weil es probiert wurde und es Nebenwirkungen gab oder weil man diese gar nicht erst riskieren wollte

oder weil das Kind Antimykotika benötigt, weil die Lunge schon stark von Pilzen befallen ist, wo Arzneimittelwechselwirkungen die gleichzeitige Gabe von Lumacaftor verbieten. Für alle diese Patienten ist Lumacaftor/Ivacaftor keine Option. Für alle diese Patienten ist Tezacaftor/Ivacaftor somit die einzige kausale Therapieoption.

Wir legen hinreichend Hinweise vor, die zeigen, dass Tezacaftor/Ivacaftor in beiden Populationen bei diesen Kindern einen deutlichen patientenrelevanten Zusatznutzen hat. Die CFTR-Funktion wird verbessert, Schweißchlorid wird gesenkt, und wir sehen auch nachhaltige Verbesserungen der Lungenfunktion vor allem anhand der Langzeitdaten, die wir mit der Stellungnahme nachgereicht haben, und wir sehen ein sehr gutes und gegenüber Lumacaftor/Ivacaftor sogar verbessertes Sicherheits- und Wechselwirkungsprofil, was im klinischen Alltag besonders wichtig ist.

Im Anwendungsgebiet von den Säuglingen möchte ich Ihre Aufmerksamkeit auf zwei exemplarische Parameter lenken: Schweißchlorid und Fäkalelastase. Der Salzgehalt von Schweiß bei den Mukoviszidosepatienten ist circa dreimal höher als bei Gesunden. Sie erinnern sich vielleicht aus früheren Anhörungen an den mittelalterlichen Text: Das Kind, dessen Stirn beim Kuss salzig schmeckt, ist verhext und wird bald sterben.

Ivacaftor senkt über 24 Wochen das Schweißchlorid bei diesen Säuglingen auf Werte, die unter anderen Umständen die Mukoviszidosediagnose sogar ausschließen würden. Das zeigt deutlich, dass wir den zugrunde liegenden Kanaldefekt korrigieren. Somit haben wir die absolut berechtigte Hoffnung, dass diese Säuglinge dann, wenn sie älter sind, keine oder sehr viel weniger Symptome und Organschäden haben werden.

Dass diese Hoffnung berechtigt ist, zeigt uns der zweite Parameter, die Fäkalelastase. Es ist ein Verdauungsenzym aus der Bauchspeicheldrüse. Die Bauchspeicheldrüse ist das Organ, das als allererstes von der Erkrankung zerstört wird. Die Zerstörung des Pankreas beginnt schon im Mutterleib.

Zystische Fibrose ist im Prinzip die Beschreibung von Pathologen, die im Rahmen der Leichenschau von betroffenen Kindern bei der Erstbeschreibung der Erkrankung genau die Bauchspeicheldrüse beschrieben haben: von Zysten und Narben durchsetzt. Schon bei der Hälfte der hier untersuchten Säuglinge, die nicht einmal ein halbes Jahr alt sind, finden wir eine Pankreasinsuffizienz, dadurch gekennzeichnet, dass die Fäkalelastase unter einen bestimmten Schwellenwert sinkt. Die Kinder benötigen zu jeder Mahlzeit die Zuführung von Enzymen.

Nach 24 Wochen Behandlung mit Ivacaftor wird die Fäkalelastase signifikant erhöht, und alle Kinder haben wieder Werte, die wir auch bei Gesunden sehen. Auch alle anderen Parameter, die eine Aussage darüber geben, wie es der Bauchspeicheldrüse geht, entweder funktionell oder was die Gewebsintegrität angeht, zeigen deutliche Verbesserungen der Bauchspeicheldrüsensituation.

Somit zeigt es uns, dass wir es schaffen können, ein Organ, das bereits vor der Geburt durch die Erkrankung stark geschädigt wird, wenn wir früh genug therapieren, in seiner Funktion wiederherzustellen und langfristig zu erhalten. Für alle Patienten, um die es heute geht, bietet sich die Chance einer frühen kausalen Therapie, um die Progression zu bremsen, was angesichts dieser tückischen, progressiven, lebensverkürzenden Erkrankung wichtig ist, um die Kinder möglichst lange möglichst gesund zu halten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Patchev, herzlichen Dank, Herr Petry, für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde, wer fragen möchte. – Frau Biester, bitte.

Frau Biester: Vielen Dank. – Viele dieser Punkte haben wir schon in vorangehenden Anhörungen zum gleichen Thema besprochen und diskutiert. Ich möchte auf einen spezifischen Punkt eingehen und eine Frage stellen. Es handelt sich um die sechs- bis elfjährigen homozygoten Patienten. Der Hersteller hat jetzt in seiner Einführung mehrfach darauf verwiesen, dass es für diese Patienten zwei Therapieoptionen gibt, die kausal ansetzen. Wenn ich das richtig zitiere, war die Aussage so ähnlich: Dann kann man schauen, von welcher die Patienten besser profitieren. Genau das kann man auf Basis Ihrer vorgelegten Unterlagen eben nicht. Denn es gibt keine vergleichenden Studien. Das ist genau das Problem. Da möchte ich meine Frage ansetzen. Sie sind der Hersteller von beiden Wirkstoffen. Gerade hier wäre eine vergleichende Studie nötig und, wie ich finde, mit viel weniger Hürden versehen als die, die Sie wahrscheinlich anbringen würden, wenn man gegenüber BSC einen Vergleich machen müsste. Deswegen möchte ich fragen, ob Sie da etwas planen. Denn das wäre sicherlich sinnvoll und notwendig, um hier eine Aussage treffen zu können. Die Unterschiede wären wahrscheinlich kleiner als gegenüber BSC.

Ein Kommentar noch zu den Langzeitdaten zu Lumacaftor/Ivacaftor, die Sie in Ihrer Einführung erwähnt haben. Das reicht bei weitem nicht aus, das Problem zu heilen, weil das eine einarmige Studie ist, vermutlich herausgegriffen. Ich kann nicht erkennen, dass da eine systematische Recherche zugrunde liegt. Ich kann mir auch nicht vorstellen, dass das die einzigen Daten zu Lumacaftor sind. Es gibt mindestens noch eine RCT, die schon einer anderen Dossierbewertung zugrunde lag. Das sind auch Daten. Das heißt, das ist total selektiv, das ist deskriptiv beschrieben, das ist keine adäquate Aufarbeitung von Daten, sodass damit ein Vergleich nicht zu führen ist.

Deswegen komme ich zurück auf die Frage: Planen Sie eine direkt vergleichende Studie, die hier sicherlich nötig und auch möglich wäre?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Biester. – Wer möchte für den pU antworten? – Bitte, Herr Dr. Patchev.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Sind direkt vergleichende Studien Tezacaftor vs. Lumacaftor bei diesen Patienten geplant? – Nein.

Zu dem Kommentar, den Sie zu den Langzeitdaten gebracht haben: Die Langzeitstudie, die wir für Lumacaftor vorgelegt haben, ist die Verlängerungsstudie der RCT, die Sie angebracht haben, die auch Gegenstand der Erstbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor vor, wie ich meine, zwei Jahren gewesen ist. Da sind jetzt gerade die Langzeitdaten publiziert worden.

Sie haben recht, es ist ein deskriptiver, narrativer Vergleich zwischen den beiden Langzeitdaten der Verlängerungsstudie von Tezacaftor/Ivacaftor und der Verlängerungsstudie zu Lumacaftor, die ein paar Tage, bevor wir die Stellungnahme eingereicht haben, publiziert worden sind. Das heißt, das sind momentan die Daten, mit denen wir hier arbeiten. Natürlich existieren zu beiden Präparaten Post-Authorisation Safety Studies, wo anhand von Registerdaten Daten erfasst werden, die Sicherheits-, aber auch Wirksamkeitsparameter beeinflussen. Diese werden in regelmäßigen Abständen auch für diese Altersgruppe untersucht und publiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Patchev. – Frau Biester, ist die Frage beantwortet, wenn auch nicht zu Ihrer Zufriedenheit?

Frau Biester: Genau. Keine weiteren Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Bickel auf meiner Liste. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Die F508del-Mutation war die, die wir vor kurzem in der Dreierkombination bewertet haben. Ist dort eine Zulassungserweiterung für die jüngeren Patienten, also die Sechs- bis Elfjährigen, geplant?

Die zweite Frage richtet sich an die Kliniker. Da würde ich gerne wissen, ob es für die R117H-Mutation, aber auch für die Gating-Mutation so ist, dass, je früher man therapiert, desto besser es für den Verlauf der Erkrankung ist. Hier sind es die Patienten ab vier Monaten, die man schon therapieren müsste, sowohl in der R117H-Mutation als auch bei der Gating-Mutation. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Für den pU habe ich Herrn Patchev notiert. – Herr Patchev, bitte.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Vielen Dank. – Sie haben absolut recht: Der Antrag auf Zulassung der Tripelkombination ist auch für die sechs- bis elfjährigen Patienten eingereicht worden, die homozygot für die F508del-Mutation sind. Wir hoffen, dass wir uns Ende dieses oder Anfang nächsten Jahres hier dazu wiedersehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Patchev. – Herr Dr. Lorenz, sind Sie mittlerweile da? – Noch nicht. – Herr Stehling, Sie hatten sich ohnehin gemeldet; dann können Sie die Frage von Frau Bickel auch beantworten. Bitte schön.

Herr Dr. Stehling (UK Essen): Vielen Dank für die Möglichkeit, hier zu kommentieren. Ich bin von Haus aus Kinderpneumologe und verantwortlich für das Kindermukoviszidosezentrum am Universitätsklinikum Essen. Der Kinderpneumologe, der Kinder mit Mukoviszidose betreut, ist traditionell präventiv tätig. Das heißt, wir sind schon immer in der Therapie darauf ausgelegt, Infektionen zu verhindern, Sekret zu mobilisieren oder eben die Pankreasfunktion zu verbessern, indem wir Pankreasenzyme ersetzen.

Zu den CFTR-Modulatoren: Es ist so, dass wir jetzt die Option bekommen haben, am Basisdefekt Therapie zu machen und damit eine formal kausale Therapie zu beginnen.

Ich möchte ganz kurz Stellung nehmen zu Tezacaftor/Ivacaftor in der älteren Gruppe, sechs bis elf Jahre, und dann noch etwas zu der Ivacaftor-Monotherapie bei den vier bis fünf Monate alten Säuglingen sagen. Wir haben mit Lumacaftor/Ivacaftor eine Modulatortherapieoption für die delta-508-homozygoten Kinder in der Altersgruppe sechs bis elf Jahre. Wie Herr Patchev schon angeführt hat, ist es so, dass es durchaus Kinder gibt, die Nebenwirkungen haben und deshalb einer Therapie nicht dauerhaft zugänglich sind. In dieser Situation ist es so, dass es zum einen schon zu einer Verschlechterung der Gesamtsituation kommt. Das sehen wir, das kennen wir. Zum anderen wissen wir aus Erwachsenendaten, dass auch in der Situation, wo wir vielleicht die CFTR-Modulation in dieser Indikationsgruppe, also delta-F508-homozygote Patienten, nicht so stark machen können, wie wir es uns wünschen, wir trotzdem den Progress

der Lungenerkrankung abmildern können und somit nicht nur eine Verbesserung der Lungenfunktion zu erwarten ist, sondern insbesondere im langfristigen Verlauf die kontinuierliche Abnahme der Lungenfunktion abgemildert werden kann. Das ist das, was praktisch der Ansatzpunkt des Klinikers ist. Das heißt, in der Mukoviszidosetherapie wollen wir verhindern, dass die Lungenerkrankung über Jahre, also bis ins Alter von 18 Jahren, progredient ist. Es gibt somit durchaus Patienten, die von Tezacaftor/Ivacaftor profitieren werden, nämlich die Patienten mit Delta-F508-Homozygotie, die einer Therapie mit Lumacaftor/Ivacaftor nicht langfristig zugänglich sind, sei es aufgrund von Nebenwirkungen – das wird, wenn auch selten, der häufigste Grund sein –, sei es, weil man Zusatztherapien benötigt, die mit dem Cytochrom-P450-System interagieren.

Das war jetzt das Statement für die delta-F508-homozygoten Patienten.

Für die zweite Gruppe, die Gruppe der Sechs- bis Elfjährigen mit Residualfunktionsmutation, ist es so, dass es tatsächlich keine Therapiealternative gibt. Für diese Patientengruppe ist es auch noch so, dass zumindest die wenigen Daten in dieser Altersgruppe zeigen, dass es eine stärkere Verbesserung der Lungenfunktion im Vergleich zu den delta-F508-homozygoten Patienten gibt. Das ist auch logisch, weil der Basisdefekt ein anderer ist.

Das Gleiche wissen wir nicht nur aus der Altersgruppe der Sechs- bis Elfjährigen, sondern das wissen wir auch aus der Kohorte der Zwölfjährigen und Älteren. Somit gibt es für diese Patientengruppe keine andere Möglichkeit der CFTR-Modulation, um damit vielleicht mittelfristig oder langfristig den Verlust von Lungenfunktion aufzuhalten.

Jetzt möchte ich kurz zu den Säuglingen, vier bis fünf Monate alt, schwenken. Für den Kliniker ist der wichtigste Punkt im Säuglingsalter bei einem pankreasinsuffizienten Patienten mit Mukoviszidose, die Pankreasfunktion zu erhalten. Die Gewichtsentwicklung ist im Säuglingsalter immens wichtig. Es gibt nie wieder die Situation, dass wir irgendwann unser Gewicht verdreifachen müssen, von 3 kg auf 10 kg. Jetzt ist es tatsächlich gelungen, bei Patienten mit Gating-Mutation und Ivacaftor-Therapie die Pankreasfunktion zu erhalten. Das ist für den Mukoviszidosearzt so etwas wie breakthrough. So etwas gab es nicht. Das ist ganz außergewöhnlich. Wenn diese Patienten ihr Leben lang auf Pankreasenzymsubstitution verzichten können, hat das einen riesengroßen Impact auf das Gesamtleben der Patienten. Der Kinderarzt will natürlich die CFTR-Funktion bei Säuglingen möglichst früh herstellen. Gerade wenn wir zeigen können, dass wir damit eine Organfunktion vielleicht sogar ein Leben lang erhalten können, insbesondere für die Gating-Mutation, brauchen wir diese Therapie, wir wollen sie. Die Patienten werden sehr davon profitieren.

Ich glaube, die R117H-Mutation ist ein Sonderfall, weil der Phänotyp nicht so klar zu definieren ist wie für die Gating-Mutation. Somit gibt es auch da Patienten, die das Vollbild einer Mukoviszidose ausbilden. Diese Patienten werden wir auch behandeln wollen.

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

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Frau Göppel, bitte.

Frau Dr. Göppel: Gibt es Überlegungen, die R117H-Mutation in das Neugeborenenscreening aufzunehmen?

Die zweite Frage: Von welchen Kriterien hängt es ab, ob man Patienten mit der R117H-Mutation behandelt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Göppel. – Wer möchte antworten? – Bitte schön, Herr Dr. Patchev.

Herr Dr. Dr. Patchev (Vertex): Ich bin nicht 100-prozentig sicher, aber soweit ich weiß, ist auch die R117H-Mutation eine der Mutationen, die bei positivem Neugeborenenscreeningtest untersucht werden.

Das Zweite ist, die Ärzte behandeln nicht Mutationen, sondern einen Patienten, der die klinische Diagnose einer Mukoviszidose hat. Das ist ganz wichtig, was auch die R117H-Mutation angeht. Wir haben schon vor einem Jahr von anderen Experten gehört, dass es natürlich Sonderformen dieser Mutation gibt, die nicht so stark betroffen sind. Es sind teilweise Patienten, die niemals in dem Neugeborenenscreening auffallen würden und gar nicht als Patienten durchgehen. Das heißt, die Patienten, von denen wir hier reden, sind tatsächlich Patienten, die durch einen positiven Screeningtest auffällig geworden sind. Der Screeningtest ist erst einmal nicht die Mutation, sondern das Messen von Pankreasenzymen oder eines Pankreasmarkers, der bei Mukoviszidose bei einem Säugling sehr stark erhöht ist. Das ist das IRT, das wir auch in der Studie gemessen haben. Das ist ein Marker, der normalerweise fast nichts im Blut zu suchen hat. Durch die ständige Obstruktion und auch die Inflammation der Bauchspeicheldrüse wird das ins Blut ausgeschwemmt und ist dadurch ein sehr sensibler Marker für die Mukoviszidose. Wenn die Konzentration dieses Markers in Deutschland höher ist als bei 99,9 Prozent der Patienten, die an diesem Zentrum überhaupt gemessen werden, dann ist das Screening positiv, und dann erfolgen andere Tests, unter anderem auch die Mutationsmessung, aber zwischenzeitlich auch eine Schweißchloridmessung, durch die Konfirmationsdiagnostik, wo wir eine ganz harte definierte Validität der Kortex haben. Wenn dieser Wert über 60 mmol/l ist – alle Gesunden sind unter 30 mmol/l –, das heißt, wenn dieser Wert mehr als das Doppelte der Norm erreicht, gilt die Diagnose als gesichert. Das gibt es auch bei Patienten mit der R117H-Mutation. Dann ist es letztendlich egal, ob diese Patienten einen initial milderen Phänotyp haben. Was wir aus der Langzeitbeobachtung von solchen Patienten wissen, genauso wie wir das auch von Patienten mit Residualfunktionsmutation sehen, ist, dass die Probleme nur aufgeschoben, aber nicht aufgehoben sind. Das heißt, da haben wir wirklich das Problem: Wenn Sie die Lungenfunktion von R117H-Patienten oder Patienten mit Residualfunktionsmutation über das ganze Leben hinweg betrachten, fällt diese im Erwachsenenalter genauso schnell und drastisch ab, wie wir das bei F508del-Patienten sehen, bloß eben parallel, ein paar Jahre später. Nichtsdestoweniger gelten die gleichen Prinzipien. Es sind Mukoviszidosepatienten, die klinische Prognose wird vielfach gesichert, sie sind therapiebedürftig, wie wir gerade auch gehört haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Patchev. – Möchten Sie ergänzen, Herr Stehling? Ich habe gesehen, Sie haben die Hand gehoben.

Herr Dr. Stehling (UK Essen): Die R117H-Mutation ist für den Kliniker keine so harte Mutation wie eine Gating-Mutation. Da gibt es überhaupt keine Diskussion. Es ist eine Mukoviszidose, die einen schweren Verlauf hat, wenn wir sie nicht behandeln. Aber bei der R117H-Mutation muss man ein bisschen genauer hinschauen, auch wie der Verlauf sein wird und wie schwer die Ausprägung sein wird. Deshalb ist es auch für diese Patienten sinnvoll, eine Therapieoption

zu haben. Da würde ich als Kliniker aber nicht sagen: Der gehört behandelt. Einen Patienten mit Gating-Mutation würde der Kliniker, ohne mit der Wimper zu zucken, im Alter von vier Monaten, wenn wir die Option haben, behandeln, um einen Progress der Lungenerkrankung und vielleicht die Pankreasinsuffizienz zu verhindern. Da gibt es überhaupt keine Diskussion.

Für den R117H-Patienten gibt es viele klinische Parameter, die mit hereinspielen können, ob wir einen Patienten behandeln wollen oder nicht. Trotzdem ist es natürlich für den Mukoviszidosearzt das Nonplusultra, wenn wir die Therapieoption haben, die am Basisdefekt ansetzt, die kausal ist, und das Medikament formal einsetzen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Stehling. – Frau Göppel, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Göppel: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, bitte? – Keine. – Von den Bänken auch nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte hinzuweisen, wenn das gewünscht ist und geboten erscheint, und dann würden wir die Anhörung schließen. Wir haben es mittlerweile mit der altbekannten Kombination in geringfügig neuem Gewande zu tun. Insofern ist das kein Desinteresse; das haben Sie auch bei der letzten Bewertung gemerkt. – Wer möchte? – Bitte schön, Herr Petry.

Herr Petry (Vertex): Vielen Dank, Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, für die heutige Diskussion. Ich denke, es war eine kurze, aber wichtige Diskussion. Wir haben die wesentlichen Punkte angesprochen. Ich möchte gerne kurz zusammenfassen.

Zystische Fibrose ist, wie wir gehört haben, eine angeborene progressive, lebensverkürzende Multiorganerkrankung. Die körperlichen Funktionen sind bereits im Mutterleib eingeschränkt und nehmen im Verlauf des Lebens stetig ab. Die Geschwindigkeit der Progression mag je nach Genotyp variieren; das haben wir auch gehört. Das Ergebnis ist in aller Regel am Ende leider immer das gleiche: Die Patienten versterben nach wie vor meist im jungen Erwachsenenalter.

Wir haben aus der Praxis gehört, dass das Therapieziel ist, den Gesundheitszustand, besonders die Lungenfunktion der Patienten so lange wie möglich zu erhalten. Gerade bei den Säuglingen ist es wichtig, die Pankreasfunktion so früh wie möglich erhalten zu können und so früh zu starten, wie es geht, am besten bereits dort, wo das Neugeborenenscreening bei der Diagnostik ansetzt.

Sowohl Ivacaftor als auch Tezacaftor bieten Patienten in ihren jeweiligen Anwendungsgebieten patientenrelevante Vorteile hinsichtlich der Wirksamkeit in Verbindung mit einem Sicherheitsprofil auf Placeboniveau. Von daher sind wir überzeugt: Der Einsatz der CFTR-Modulatoren so früh im Leben eines Patienten wie möglich kann die Krankheitsprogression bremsen und somit langfristig die Lebensqualität verbessern.

Ivacaftor ist durch den Evidenztransfer belegt. Was bereits für die Säuglinge ab sechs Monaten gilt, sollte nun auch für die nur zwei Monate jüngeren Patienten gelten.

Für Tezacaftor/Ivacaftor zeigt dies die Evidenz von insgesamt drei Studien über bis zu 120 Wochen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Petry, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die sich durch Fragen oder Antworten an dieser Anhörung beteiligt haben. Wir werden das selbstverständlich zu bewerten haben und in unsere Bewertung einbeziehen, was hier besprochen worden ist.

Damit ist diese Anhörung geschlossen, auch die heutige Sitzung des Unterausschusses.

Schluss der Anhörung: 17:12 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

und

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

Vorgang: 2020-B-295-z Ivacaftor

Stand: November 2020

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

Ivacaftor
zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Ggf. Ernährungsbezogene Maßnahmen, Unterstützung der Atemfunktion, Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL)
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Änderung der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln nach § 35a SGB V - D-586/587 Ivacaftor (nAWG; laufendes Verfahren; vsl. Beschluss 18.02.2020) - D-584/D-585 Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (laufendes Verfahren; vsl. Beschluss 18.02.2020) - D-555 Ivacaftor (nAWG; laufendes Verfahren; vsl. Beschluss 17.12.2020) - D-552/D-553 Tezacaftor/Ivacaftor (laufendes Verfahren; vsl. Beschluss 17.12.2020) - D-500 Ivacaftor (nAWG; Beschluss am 04.06.2020) - D-476 bis D-481 Ivacaftor (nAWG; Beschluss am 20.02.2020) - D-431 Ivacaftor (nAWG; Beschluss am 20.02.2020) - D-432 Lumacaftor/Ivacaftor (Beschluss am 15.08.2019) - D-408 Tezacaftor/Ivacaftor (Beschluss vom 16.05.2019) - D-339 Lumacaftor/Ivacaftor (nAWG; Beschluss vom 02.08.2018) - D-204 Lumacaftor/Ivacaftor (Beschluss vom 02.06.2016) - D-200 Ivacaftor (nAWG; Beschluss vom 02.06.2016) - D-133 Ivacaftor (nAWG; Beschluss vom 19.02.2015) - D-034 Ivacaftor (Beschluss vom 07.02.2013)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ivacaftor R07AX02 Kalydeco®	Neues Anwendungsgebiet laut positive opinion: […] Kalydeco granules are indicated for the treatment of infants aged at least 6 months **at least 4 months, toddlers and children** weighing 5 kg to less than 25 kg with cystic fibrosis (CF) who have an **R117H** CFTR mutation or one of the following **gating (class III) mutations** in the CFTR gene: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N or S549R (see sections 4.4 and 5.1).
CFTR-Modulatoren	
Lumacaftor/ Ivacaftor R07AX30 Orkambi®	Orkambi-Tabletten sind angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 6 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). [Stand FI: 01/2019] Orkambi Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1) [Stand FI: 05/2020]
Tezacaftor/ Ivacaftor R07AX31 Symkevi®	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. [Stand FI: 05/2020]
Tezacaftor/ Ivacaftor/ Elexacaftor R07AX32 Kaftrio®	Kaftrio wird angewendet als Kombinations-behandlung mit Ivacaftor 150 mg Tabletten zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF) bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conduc-tance Regulator) sind oder heterozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen und eine Minimalfunktions (MF)-Mutation aufweisen(siehe Abschnitt 5.1) [Stand FI: 08/2020]
Antibiotika	
Ceftazidim J01DD02 Generisch	Ceftazidim wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern inklusive Neugeborenen (von Geburt an) bei Infektionen die untenstehend aufgelistet sind: - Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose […] Bei der Wahl von Ceftazidim sollte sein antibakterielles Spektrum berücksichtigt werden, welches hauptsächlich auf aerobe Gramnegative Bakterien limitiert ist. Ceftazidim sollte gemeinsam mit anderen antibakteriellen Substanzen angewendet werden, wenn die mögliche Bandbreite

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	der verursachenden Bakterien nicht vom Wirkspektrum von Ceftazidim abgedeckt wird. Offizielle Richtlinien zum angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Arzneimitteln sollten berücksichtigt werden. [Stand FI Ceftazidim Kabi: 08/2015]
Aztreonam J01DF01 Cayston®	Aztreonam wird angewendet zur suppressiven Behandlung chronischer Lungeninfektionen durch Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit Mukoviszidose (zystischer Fibrose, CF) ab einem Alter von 6 Jahren. Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. [Stand FI: 04/2019]
Ciprofloxacin J01MA02 Generisch	Ciprofloxacin ist indiziert für die Behandlung der folgenden Infektionen. Vor Beginn der Behandlung müssen die vorliegenden Informationen zu Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin besonders berücksichtigt werden. Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Erwachsene: Untere Atemwegsinfektionen verursacht durch Gramnegative Bakterien: - Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose oder bei Bronchiektasien Kinder und Jugendliche: Durch Pseudomonas aeruginosa verursachte bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose Die Behandlung sollte nur von einem in der Behandlung von zystischer Fibrose und/oder von schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen erfahrenen Arzt initiiert werden. [Stand FI Ciprobay®: 01/2019]
Levofloxacin J01MA12 Generisch	Levofloxacin ist zur Behandlung von chronischen Infektionen der Lunge durch Pseudomonas aeruginosa bei erwachsenen Patienten mit zystischer Fibrose (cystic fibrosis [CF], Mukoviszidose) angezeigt. Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen. [Stand FI Quinsair®: 02/2019]
Colistimethat J01XB01 Generisch	ColistiFlex ist bei erwachsenen Patienten und Kindern mit zystischer Fibrose zur Behandlung chronischer pulmonaler Infekte indiziert, die durch Pseudomonas aeruginosa verursacht warden. Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten. [Stand FI ColistiFlex®: 08/2017]
Meronem J01D H02 Meronem®	Meronem ist angezeigt zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab einem Alter von 3 Monaten: - Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose […] Für den angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten die offiziellen Leitlinien beachtet werden. [Stand FI: 08/2019]
Tobramycin J01GB01 Generisch	Zur Behandlung chronischer Infektionen der Lunge mit Pseudomonas aeruginosa bei Patienten mit Mukoviszidose ab einem Alter von 6 Jahren. Bramitob ist für die inhalative Anwendung bestimmt und nicht für eine parenterale Anwendung geeignet. Die offiziellen Richtlinien zur sachgemäßen Anwendung von Antibiotika sind zu beachten. Die Therapie sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Mukoviszidose eingeleitet werden. [Stand FI Bramitob®: 03/2019]
Sekretolytische Therapie	
Dornase alfa R05CB13 Pulmozyme®	Dornase alfa ist angezeigt zur Behandlung der cystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Patienten, die älter als 5 Jahre sind und deren forcierte Vitalkapazität (FVC) mehr als 40 % des Normalwertes beträgt. [Stand FI: 04/2017]
Mannitol R05CB16 Bronchitol®	Mannitol wird angewendet zur Behandlung der zystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Erwachsenen ab 18 Jahren zusätzlich zum besten Therapiestandard. [Stand FI: 04/2019]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Carbocistein R05CB03 Transbronchin® Kapseln	Zur begleitenden Behandlung bei akuten und chronischen bronchopulmonalen Erkrankungen, die mit einer Störung von Schleimbildung und Schleimtransport einhergehen. Aus FI 4.2. Dosierung nur für Erwachsene und Jugendliche ab dem 13. Lebensjahr. [Stand FI: 08/2006]

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen Stand: 11/2020

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

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

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

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

Inhaltsverzeichnis

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

Abkürzungsverzeichnis

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

1 Indikation

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

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

2 Systematische Recherche

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

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 556 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 28 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse

G-BA, 2020 [5].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2020 [6].

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

Anwendungsgebiet

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- Best-Supportive-Care

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

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

- Best-Supportive-Care

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

Ausmaß des Zusatznutzens

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

- Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

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

- Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

G-BA, 2020 [7].

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

Anwendungsgebiet

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- Best-Supportive-Care

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

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

G-BA, 2020 [1].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- Best-Supportive-Care

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

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

G-BA, 2020 [8].

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

Anwendungsgebiet

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- Best-Supportive-Care

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

G-BA, 2020 [3].

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

Anwendungsgebiet

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

Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet vom 30. November 2019, d.h. auf Kinder mit zystischer Fibrose im Alter von 12 bis < 24 Monaten, die eine der folgenden Gating-Mutationen (Klasse III) im CFTRGen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G5515, 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, G5515, S1251N, S1255P, S549N oder S549R:

- Best-Supportive-Care

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

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

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

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

G-BA, 2020 [2].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate), Vom 4. Juni 2020

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Best-Supportive-Care

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Ivacaftor gegenüber BestSupportive-Care

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

G-BA, 2020 [4].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- Best-Supportive-Care

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [14].

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

Anwendungsgebiet

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- Best-Supportive-Care.

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

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

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

- Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

G-BA, 2019 [15].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens

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

- Ausmaß des Zusatznutzens: beträchtlicher Zusatznutzen

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

- Ausmaß des Zusatznutzens: geringer Zusatznutzen

G-BA, 2018 [12].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Bestmöglicher symptomatischer Therapie

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen

G-BA, 2016 [13].

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

Anwendungsgebiet

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

Vergleichstherapie

Best supportive care (BSC)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber BSC

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

G-BA, 2018 [9].

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

D. Maßnahmen der Physikalischen Therapie

3. Krankengymnastik

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

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

H. Ernährungstherapie

§ 42 Grundlagen

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

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

G-BA, 2018 [10].

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

3 Erkrankungen der inneren Organe

Indikation		**Ziel der Physikalischen Therapie**	**Heilmittelverordnung im Regelfall**	
Diagnosengruppe	**Leitsymptomatik: Funktionelle/strukturelle Schädigung**		**A. vorrangige Heilmittel** B. optionale Heilmittel *C. ergänzende Heilmittel* **D. standardisierte Heilmittelkombinationen**	**Verordnungsmengen je Diagnose** --- **weitere Hinweise**
AT3 **Störungen der Atmung** • **mit prognostisch längerdauerndem Behandlungsbedarf bei schwerwiegenden Bronchialerkrankungen** z. B. bei - Mukoviszidose - Lungenerkrankungen, die der Mukoviszidose vergleichbare pulmonale Schädigungen aufweisen	**a** Atemnot, auch anfallsweise auftretend, ggf. auch Auswurf	Erlernen einer physiologischen Atmung, Verbesserung der Thoraxbeweglichkeit einschl. der Atemhilfsmuskulatur, der Expektoration und Hustentechnik	**A. KG-Muko/KG-Atemtherapie** *C. KMT/Wärmetherapie (insbesondere heiße Rolle /Inhalation*	**Erst-VO:** • bis zu 10x/VO **Folge-VO:** • bis zu 10x/VO
	b Auswurf	Sekretlockerung, Sekretverflüssigung, Entzündungshemmung	**A. Inhalation**	**Gesamtverordnungsmenge des Regelfalls:** • bis zu 50 Einheiten
	c Husten, obstruktive Ventilationsstörungen	Spasmolyse der Bronchialmuskulatur	**A. BGM** *C. Inhalation/Wärmetherapie*	**Frequenzempfehlung:** • mind. 1x wöchentlich **Ziel:** Erlernen eines Eigenübungsprogrammes

2 Mukoviszidose

Indikation			Heilmittelverordnung im Regelfall	
Diagnosengruppe	**Funktionelle/strukturelle Schädigung**	**Ziel der Ernährungstherapie**	**Heilmittel**	**Verordnungsmengen je Diagnose --- weitere Hinweise**
CF Mukoviszidose (Cystische Fibrose)	- kompensierter normaler Ernährungszustand - Gedeihstörung oder Gewichtsverlust - drohende Gedeihstörung oder drohender Gewichtsverlust - Gedeihstörung oder Gewichtsverlust im Zusammenhang mit sonstigen Organmanifestationen/ -Komplikationen • Pankreas • Leber und Gallenwege • Organtransplantation	- Erhalt des Normalgewichts - Vermeidung eines Gewichtsverlustes - Stabilisierung des Ernährungszustandes	**Ernährungstherapie**	**Erst-VO und Folge-VO:** • je nach Bedarf für maximal 12 Wochen **Frequenzempfehlung:** • 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 20. März 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 23.07.2020 B1), in Kraft getreten am 24. Juli 2020

2 Behandlungsumfang (jeweils in alphabetischer Reihenfolge)

Zur Diagnostik und Behandlung werden im Allgemeinen folgende Leistungen erbracht:

Diagnostik

− Allergiediagnostik (z. B. Intracutantest)

− Allgemeine Herzfunktionsdiagnostik (z. B. EKG) und spezielle Herzfunktionsdiagnostik (z. B. Echokardiographie, Belastungs-EKG)

− Anamnese

− Bildgebende Diagnostik (z. B. Sonographie, Röntgenuntersuchung, CT, MRT, Osteodensitometrie)

− Endoskopie des Gastrointestinaltraktes (z. B. ERCP), des Respirationstraktes (z. B. Bronchoskopie, bronchoalveoläre Lavage) und der Nasennebenhöhlen

− Makroskopische und mikroskopische Untersuchung bei einer Patientin und bei einem Patienten entnommenen Materials

− Histologische und zytologische Untersuchungen von Geweben und Sekreten

− HNO-ärztliche Funktionsuntersuchung (z. B. Audiometrie)

− Humangenetische Untersuchungen

− Körperliche Untersuchung

− Laboruntersuchungen (z. B. Sputumuntersuchung auf Erreger und Resistenz)

− Pulmonale Funktionsdiagnostik

− Schweißtest
− Tuberkulintest

Behandlung

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

Beratung

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

3.2 Cochrane Reviews

Nevitt SJ et al., 2020 [22].

Inhaled mannitol for cystic fibrosis (Update der Version 2018)

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Adults and children with CF

Intervention:

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

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

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

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of bias tool

Ergebnisse

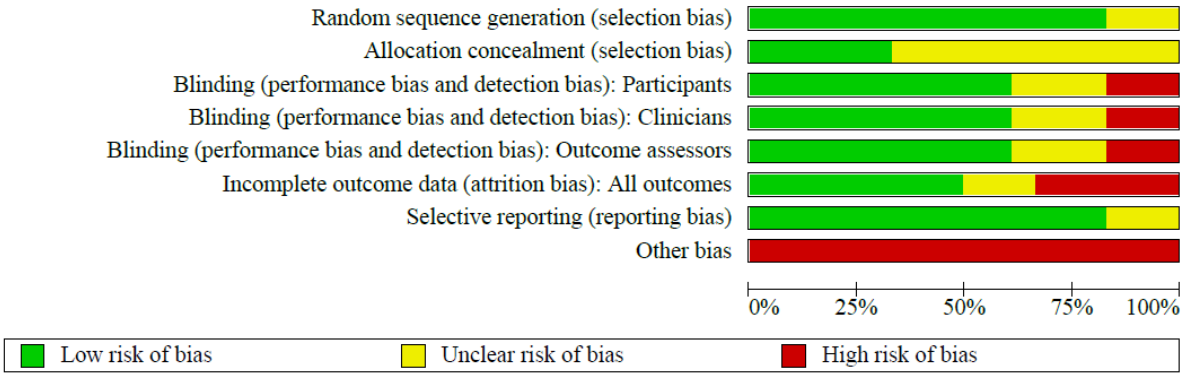
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs

Charakteristika der Population:

- Alter: 6-56 Jahre

Qualität der Studien:



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

Studienergebnisse:

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

400 mg inhaled mannitol compared with 50 mg inhaled mannitol for CF

Patient or population: adults, children and young people with CF

Settings: outpatients

Intervention: 400 mg inhaled mannitol

Comparison: 50 mg (sub-therapeutic) inhaled mannitol

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	50 mg inhaled mannitol	400 mg inhaled mannitol				
HRQoL - all domains (change from baseline) Scale: age-appropriate versions of the CFQ-R questionnaire Follow-up: up to 6 months	There were no consistent statistically significant differences between treatment groups in changes from baseline for any domains of the CFQ-R at any of the time points for which data were available.		NA	324 - 507 participants (variable by domains) *2 studies*	⊕⊕⊝⊝ **low**[1,2]	
Lung function: FEV_1 mL (change from baseline) Follow-up: up to 6 months, repeated measures	The mean change from baseline in FEV_1 mL ranged across the 50 mg mannitol groups from 26.0 to 32.5.	The mean change from baseline in FEV_1 mL in the 400 mg mannitol groups was on average 86.5 higher (95% CI 45.2 to 127.9 higher).	NA	600 participants *2 studies*	⊕⊕⊕⊝ **moderate**[1]	Data provided by mannitol manufacturer Pharmaxis were analysed via a MMRM analysis.
Lung function: FEV_1 % predicted (change from baseline) Follow-up: up to 6 months, repeated measures	The mean change from baseline in FEV_1 % predicted ranged across the 50 mg mannitol groups from 0.62 to 1.63.	The mean change from baseline in FEV_1 % predicted in the 400 mg mannitol groups was on average 3.89 higher (95% CI 1.69 to 6.08 higher).	NA	600 participants *2 studies*	⊕⊕⊕⊝ **moderate**[1]	Data provided by mannitol manufacturer Pharmaxis were analysed via a MMRM analysis.
Lung function: FVC mL (change from baseline) Follow-up: up to 6 months, repeated measures	The mean change from baseline in FVC mL ranged across the 50 mg mannitol groups from 15.9 to 47.5.	The mean change from baseline in FVC mL in the 400 mg mannitol groups was on average 102.2 higher (95% CI 48.4 to 155.9 higher).	NA	600 participants *2 studies*	⊕⊕⊕⊝ **moderate**[1]	Data provided by mannitol manufacturer Pharmaxis were analysed via a MMRM analysis.
Lung function: FEF_{25-75} mL/s (change from baseline) Follow-up: up to 6 months, repeated measures	The mean change from baseline in FEF_{25-75} mL/s ranged across the 50 mg mannitol groups from 10.87 to 46.7.	The mean change from baseline in FEF_{25-75} mL/s in the 400 mg mannitol groups was on average 42.67 higher (95% CI -28.07 lower to 113.42 higher).	NA	600 participants *2 studies*	⊕⊕⊕⊝ **moderate**[1]	Data provided by mannitol manufacturer Pharmaxis were analysed via a MMRM analysis.
Adverse events relating to treatment Scale: mild, moderate, severe and total Follow-up: up to 6 months	The most commonly adverse events reported were cough and haemoptysis (in 5% and 2% of participants respectively).	The most commonly adverse events reported were cough and haemoptysis (in 10% and 5% of participants respectively).	See comment	600 participants *2 studies*	⊕⊕⊕⊝ **moderate**[1]	We found no statistically significant differences in rates of adverse events related to treatment (of all severities) between treatment groups.

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

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

CF: cystic fibrosis;**CFQ-R:** Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version, **CI:** confidence interval; **FEF_{25-75}**: mid-expiratory flow; **FEV_1**: forced expiratory volume at one second; **FVC**: forced vital capacity; **HRQoL**: health-related quality of life; **MMRM**: mixed model repeated measures; **NA:** not applicable.

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

1. Evidence downgraded due to indirectness: the participant population included only those with CF who passed the tolerance test and not all potential participants with CF.
2. Evidence downgraded due to indirectness: the CFQ-R tool used in the studies was not designed to assess mucolytics. Also, pooling of the age-appropriate tools may not be valid so results should be interpreted with caution.

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

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

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

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

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

Inhaled mannitol compared with dornase alfa for CF						
Patient or population: children and young people with CF **Settings**: outpatients **Intervention**: inhaled mannitol **Comparison**: dornase alfa						
Outcomes	**Illustrative comparative risks* (95% CI)**		**Relative effect (95% CI)**	**No of participants (studies)**	**Quality of the evidence (GRADE)**	**Comments**
	Assumed risk	**Corresponding risk**				
	Dornase alfa	**Inhaled mannitol**				

HRQoL - all domains (change from baseline) Scale: age-appropriate versions of the CFQ-R questionnaire Follow-up: up to 3 months	No significant differences were found between treatment groups for any domains of the CFQ-R.		NA	up to 23[1] *1 cross-over study*	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2,3]	
Lung function: FEV_1 mL (percentage change from baseline) Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 84 (273) mL.	The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was -1 (279) mL.	**MD 2.80%** (95% CI: -4.80% to 10.40%).	up to 23[1] *1 cross-over study*	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2]	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*.
Lung function: FEV_1 % predicted Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
Lung function: FVC mL (percentage change from baseline) Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 7 (415) mL.	The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was -58 (361) mL.	**MD 0.14%** (95% CI: -0.02% to 0.30%).	up to 23[1] *1 cross-over study*	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2]	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*.
Lung function: FEF_{25-75} mL/s (percentage change from baseline) Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 173 (310) mL/s.	The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was 55 (282) mL/s.	**MD -0.01%** (95% CI: -0.23 to 0.21%).	up to 23[1] *1 cross-over study*	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2]	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*.
Adverse events relating to treatment Scale: mild, moderate, severe and total Follow-up: up to 3 months	CF exacerbation was the most commonly reported adverse event (5% of participants).	Cough and CF exacerbation were the most commonly reported adverse events (22% and 17% of participants respectively).	See comment.	up to 23[1] *1 cross-over study*	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2]	Frequencies of adverse events according to severity only were reported, a statistical comparison was not made.

*The basis of the **assumed risk** and the **corresponding risk** is described in the comments. For lung function outcomes, absolute data was not presented in a format which could be analysed due to the cross-over design of the study, therefore only analyses of percentage change from baseline were included in this review

CF: cystic fibrosis;**CFQ-R**: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version, **CI**: confidence interval; **FEF_{25-75}**: mid-expiratory flow; **FEV_1**: forced expiratory volume at one second; **FVC**: forced vital capacity; **HRQoL**: health-related quality of life; **MD**: mean difference; **NA**: not applicable; **SD**: standard deviation.

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

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

- Pulmonary exacerbations: no significant difference

<u>Mannitol plus dornase alfa compared with dornase alfa - cross-over study of individuals with cystic fibrosis (1 study, n= 28)</u>

Inhaled mannitol plus dornase alfa compared with dornase alfa for CF

Patient or population: children and young people with cystic fibrosis

Settings: outpatients

Intervention: inhaled mannitol plus dornase alfa

Comparison: dornase alfa

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Dornase alfa	Inhaled mannitol plus dornase alfa				
HRQoL - all domains (change from baseline) Scale: age-appropriate versions of the CFQ-R questionnaire Follow-up: up to 3 months	No significant differences were found between treatment groups for any domains of the CFQ-R.		NA	up to 23[1] *1 cross-over study*	⊕⊝⊝⊝ **very low**[1,2,3]	
Lung function: FEV_1 mL (percentage change from baseline) Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 84 (273) mL.	The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was -31 (306) mL.	**MD -4.30%** (95% CI: -14.10% to 5.50%).	up to 23[1] *1 cross-over study*	⊕⊝⊝⊝ **very low**[1,2]	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*.
Lung function: FEV_1 % predicted Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
Lung function: FVC mL (percentage change from baseline) Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 7 (415) mL.	The mean (SD) absolute change from baseline in the mannitol group was -103 (394) mL.	**MD -0.07%** (95% CI: -0.30% to 0.16%).	up to 23[1] *1 cross-over study*	⊕⊝⊝⊝ **very low**[1,2]	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*.
Lung function: FEF_{25-75} mL/s (percentage change from baseline) Follow-up: up to 3 months	The mean (SD) absolute change from baseline in the dornase alfa group was 173 (310) mL/s.	The mean absolute change from baseline in the mannitol group was 68 (489) mL/s.	**MD -0.03%** (95% CI: -0.18 to 0.24%).	up to 23[1] *1 cross-over study*	⊕⊝⊝⊝ **very low**[1,2]	Only the relative effect of percentage change from baseline could be analysed*.
Adverse events relating to treatment Scale: mild, moderate, severe and total Follow-up: up to 3 months	CF exacerbation was the most commonly reported adverse event (5% of participants).	Cough and CF exacerbation were the most commonly reported adverse events (9% and 30% of participants respectively).	See comment.	up to 23[1] *1 cross-over study*	⊕⊝⊝⊝ **very low**[1,2]	Frequencies of adverse events according to severity only were reported, a statistical comparison was not made.

*The basis of the **assumed risk** and the **corresponding risk** is described in the comments. For lung function outcomes, absolute data was not presented in a format which could be analysed due to the cross-over design of the study, therefore only analyses of percentage change from baseline were included in this review

CF: cystic fibrosis;**CFQ-R**: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised version, **CI**: confidence interval; **FEF_{25-75}**: mid-expiratory flow; **FEV_1**: forced expiratory volume at one second; **FVC**: forced vital capacity; **HRQoL**: health-related quality of life; **MD**: mean difference; **NA:** not applicable; **SD**: standard deviation.

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

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

- Pulmonary exacerbations: no significant difference

Fazit der Autoren

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

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

Yang C et al., 2018 [28].

Dornase alfa for cystic fibrosis

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Children and adults, of any age, with CF

Intervention:

- Dornase alfa

Komparator:

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

Endpunkte:

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

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

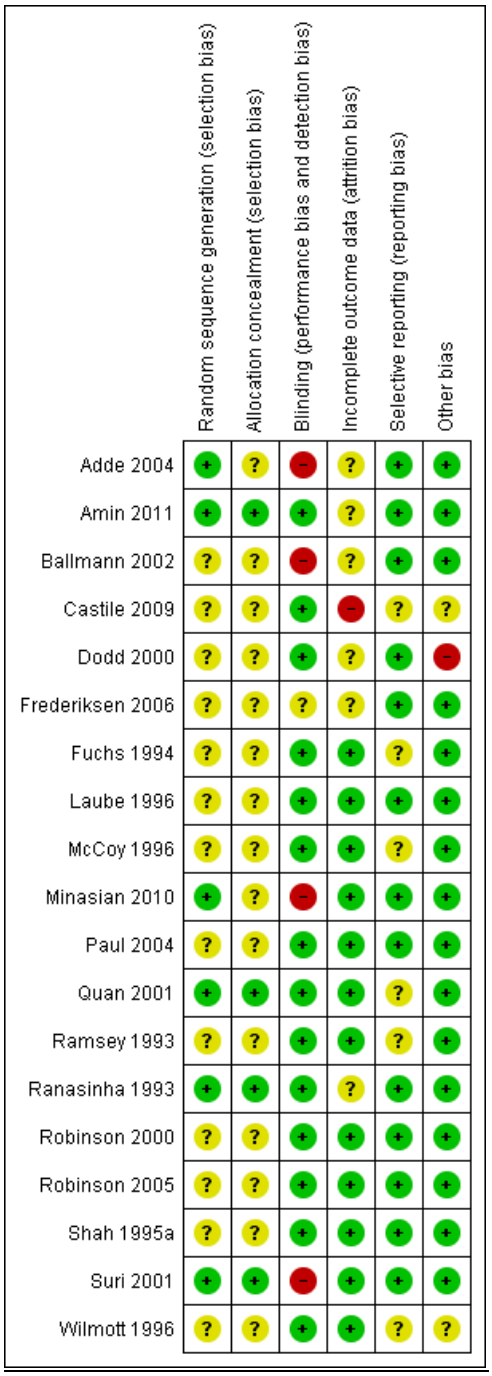
- 19 RCTs (2565 participants)

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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



Studienergebnisse:

Dornase alfa vs hypertonic saline

Dornase alfa compared with hypertonic saline for cystic fibrosis

Patient or population: Children with cystic fibrosis
Settings: Outpatients
Intervention: Dornase alfa (once daily)
Comparison: Hypertonic saline

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Hypertonic Saline	Dornase alfa				
Mean relative percentage in FEV_1 (L) at 3 months	See comment	See comment	**MD** 8.00 (2.00 to 14.00)	up to 43[1,2] (1 cross-over study) (see comment)	⊕⊕◯◯ **low**[3,4]	Positive MD indicates an advantage for dornase alfa. Participants received both interventions in cross-over design
Number of pulmonary exacerbations at 3 months	15 exacerbations	17 exacerbations	NA (see comment)	up to 43[1,2] (1 cross-over study)	⊕⊕◯◯ **low**[3,4]	No difference was found in the number of pulmonary exacerbations (no statistical comparison made)

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

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

1. In the cross-over trial, 43 participants completed the dornase alfa arm and 40 completed the hypertonic saline arm (Suri 2001).
2. Two additional cross-over trials compared dornase alfa and hypertonic saline, no significant differences were found between the treatments for % change in FEV_1 and other primary outcomes of the review were not recorded in these trials (Adde 2004; Ballmann 2002).
3. Downgraded once for lack of applicability: Suri included children only so results are not applicable to adults (Suri 2001).
4. Downgraded once for high risk of bias due to lack of blinding.

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

<u>Dornase alfa vs Mannitol</u>

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.

Southern KW et al., 2018 [25].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

- placebo or another intervention

Endpunkte:

- primäre Endpunkte:
  - Survival
  - Quality of life (QoL)
  - Physiological measures of lung function
- sekundäre Endpunkte:
  - Adverse effects
  - Extra courses of antibiotics
  - BMI

Recherche/Suchzeitraum:

- Relevant trials were identified from the Group's Cystic Fibrosis Trials Register (compiled from electronic searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (updated each new issue of the Cochrane Library), weekly searches of MEDLINE, a search of Embase to 1995 and the prospective hand searching of two journals - Pediatric Pulmonology and the Journal of Cystic Fibrosis.), trials database Clinicaltrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform
- Date of the most recent search of the Group's register: 24 February 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

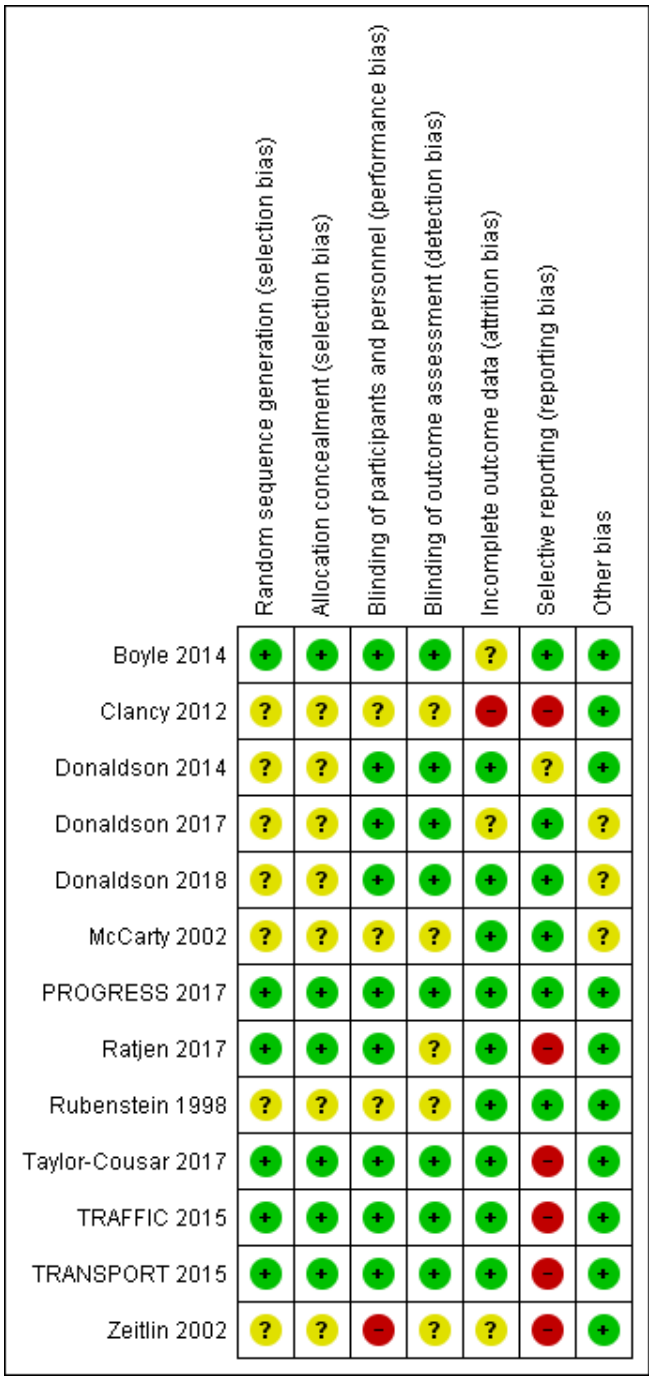
Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

Tezacaftor plus Ivacaftor compared with placebo or ivacaftor alone

Tezacaftor plus ivacaftor compared with placebo or ivacaftor alone for cystic fibrosis

Patient or population: adults and children with cystic fibrosis
Settings: outpatients
Intervention: tezacaftor (100 mg daily) plus ivacaftor (150 mg twice daily)
Comparison: placebo (i.e. tezacaftor placebo) or ivacaftor (150 mg twice daily)

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo or ivacaftor alone	Tezacaftor plus ivacaftor				
Survival Follow-up: up to 24 weeks	No deaths reported.	No deaths reported.	NA	522 (2 studies)	⊕⊕⊕○ **moderate**[1,2]	
Quality of life: total score Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	A higher score indicates a better outcome.
Quality of life: CFQ-R respiratory domain: absolute change from baseline Follow-up: up to 24 weeks	See comment.	The mean absolute change from baseline in CFQ-R respiratory domain score in the tezacaftor-ivacaftor group was 5.10 points higher (3.20 higher to 7.00 higher) than the placebo group (result from 1 study with 510 individuals)	NA	522 (2 studies)	⊕⊕⊕○ **moderate**[1,2]	A higher score indicates a better outcome Difference in absolute change from baseline calculated by least-squares regression, hence assumed risk not presented The mean absolute change from baseline in CFQ-R respiratory domain score in the tezacaftor plus ivacaftor group was also statistically significantly higher than the placebo group at 4 weeks: MD 5.10 (95% CI 2.99 to 7.21) The second study (n = 18) showed that the treatment effect of tezacaftor-ivacaftor versus placebo was 6.81 points of CFQ-R respiratory domain (P = 0.2451) up to day 28
FEV_1 % predicted: relative change from baseline Follow-up: up to 24 weeks	See comment.	The mean relative change from baseline in FEV_1 % predicted in the tezacaftor-ivacaftor group was 6.80% higher (5.30% higher to 8.30% higher) than the placebo group (result from 1 study with 510 individuals)	NA	522 (2 studies)	⊕⊕⊕○ **moderate**[1,2]	Difference in relative change from baseline calculated by least-squares regression, hence assumed risk not presented The second study (n = 18) showed no statistically significant difference between groups in mean relative change from baseline in FEV_1 % predicted MD 3.72 (95% CI -7.77 to 15.21).

Adverse events: most commonly occurring events (occurring in at least 10% of participants) Follow-up: up to 24 weeks	The most commonly occurring adverse events in both groups were cough and pulmonary exacerbation There were no statistically significant differences between groups (99% confidence intervals) in the number of participants experiencing cough, pulmonary exacerbation, headache, nasal congestion or nasopharyngitis, increased sputum, haemoptysis, pyrexia, oropharyngeal pain, nausea or fatigue	NA	527 (2 studies)	⊕⊕⊕◯ **moderate**[1,2]	
Time to first pulmonary exacerbation Follow-up: up to 24 weeks	The hazard ratio for pulmonary exacerbation in the tezacaftor plus-ivacaftor group, as compared with the placebo group was 0.64 (95% CI 0.46 to 0.89)	NA	504 (1 study)	⊕⊕⊕◯ **moderate**[1,2]	A hazard ratio below 1 favours the tezacaftor-ivacaftor group

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

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

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

Fazit der Autoren

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

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

Kommentare zum Review

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

Wark P et al., 2018 [26].

Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

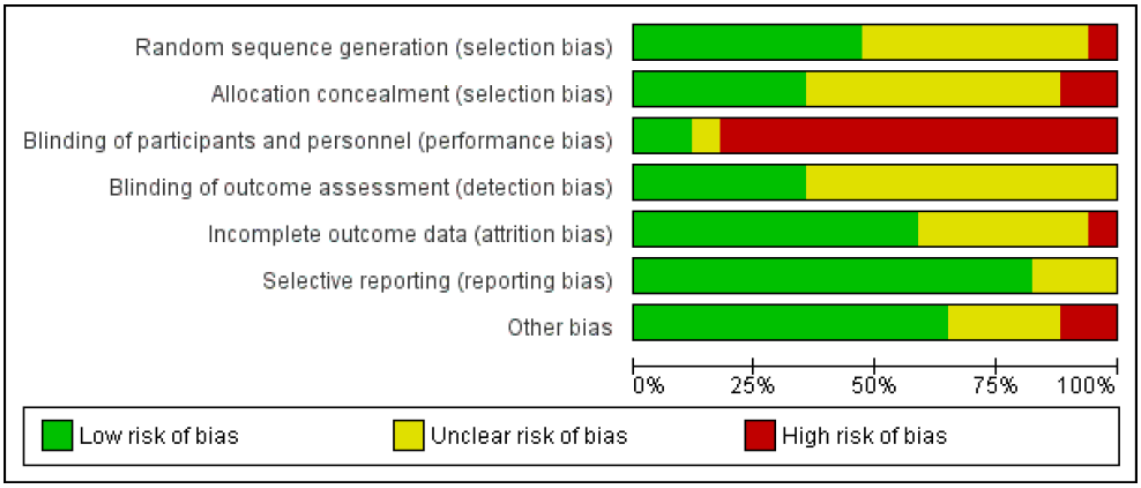
- 17 trials (966 participants)

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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



Studienergebnisse:

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

Hypertonic saline 3% to 7% versus isotonic saline for cystic fibrosis (stable lung disease)

Patient or population: adults and children with cystic fibrosis (stable lung disease)
Settings: outpatients
Intervention: hypertonic saline 3% to 7%
Comparison: isotonic saline

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (trials)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Isotonic saline	Hypertonic saline 3% to 7%				
Mortality	Outcome not reported.		NA	NA	NA	
FEV_1 (% 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]	
FEV_1 (% 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; **FEV_1**: forced expiratory volume in 1 second;**LCI**: lung clearance index; **MD**: mean difference; **NA:** not applicable.

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

1. 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; **FEV_1**: forced expiratory volume in 1 second; **LCI**: lung clearance index; **MD**: mean difference; **NA**: not applicable.

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

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

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

Hypertonic saline compared with mannitol for cystic fibrosis

Hypertonic saline compared with mannitol for cystic fibrosis

Patient or population: adults and children with cystic fibrosis
Settings: outpatients
Intervention: hypertonic saline
Comparison: mannitol

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (trials)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Mannitol	Hypertonic saline				
Pulmonary exacerbations	Outcome not reported.		NA	NA	NA	
Adverse events Follow up: up to 95 minutes	See comment.		NA	12 (1 trial)	⊕○○○ very low[1,2,4]	Trial had cross-over design. Mannitol was considered to be a more 'irritating' treatment than other treatments (4-armed trial); no specific data given

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: confidence interval; **FEV_1**: forced expiratory volume in 1 second; **LCI**: lung clearance index; **NA**: not applicable.

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

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

- no difference between groups in symptoms (cough)

Fazit der Autoren

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

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

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

Smith S et al., 2018 [24].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

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

Endpunkte:

- primäre Endpunkte:
  - Physiological measures of lung function
  - Exacerbation of respiratory infection
- sekundäre Endpunkte:
  - Nutrition
  - Quality of life (QoL)
  - Adverse effects
  - Survival
  - Antibiotic resistance in P aeruginosa or other organisms

Recherche/Suchzeitraum:

- Relevant trials were identified from the Group's Cystic Fibrosis Trials Register (compiled from electronic searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (updated each new issue of the Cochrane Library), weekly searches of MEDLINE, a search of Embase to 1995 and the prospective hand searching of two journals - Pediatric Pulmonology and the Journal of Cystic Fibrosis.), trials database Clinicaltrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform
- Date of the most recent search of the Group's register: 13 February 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

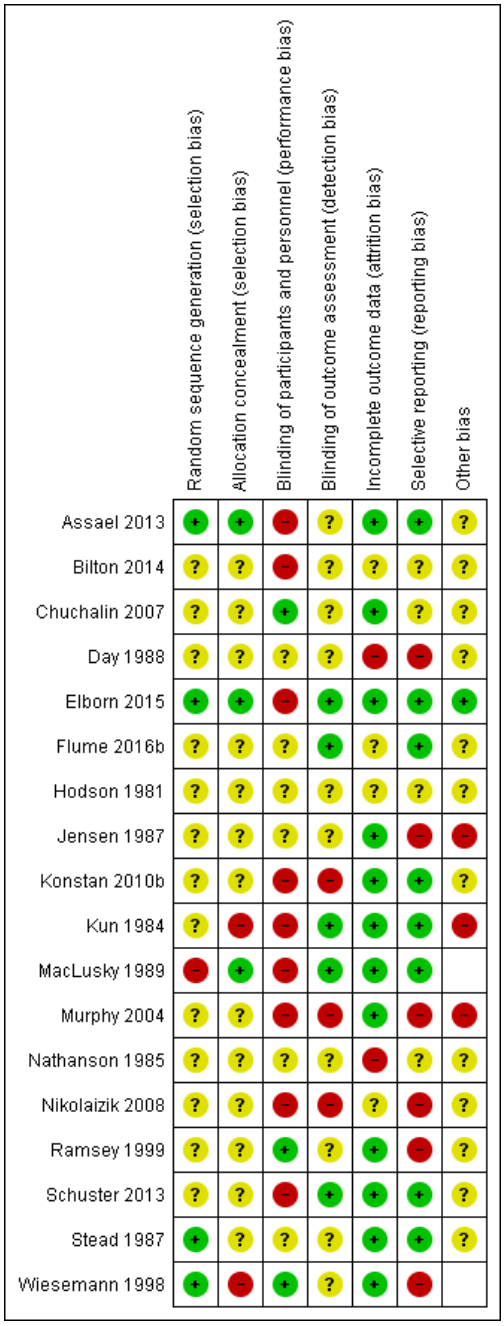
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 18 trials

Charakteristika der Population:

- Participants were both children and adults

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

Colistimethat vs Tobramycin

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

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

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

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CI: confidence interval; **FEV_1**: forced expiratory volume at 1 second; **FVC**: forced vital capacity; **ITT**: intention-to-treat; **LOCF**: last observation carried forward; **MIC**: minimum inhibitory concentration; **P aeruginosa**: *Pseudomonas aeruginosa*; **RR**: risk ratio; **TIS**: tobramycin for inhalation solution.

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

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

Tobramycin vs Aztreonam

TIS compared with AZLI for long-term therapy in CF

Patient population: children and adults with CF and *P aeruginosa*
Settings: outpatients
Intervention: AZLI 75 mg 3 times daily
Comparison: TIS 300 mg twice-daily

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk TIS	Corresponding risk AZLI				
FEV_1 (% predicted): mean relative change from baseline averaged across 3 cycles Follow-up: 24 weeks	The MD between groups was -3.40 (95% CI -6.63 to -0.17), favouring AZLI		NA	268 (1)	⊕⊕⊕○ **moderate**[1]	
Pulmonary exacerbations: need for additional antibiotics. Follow-up: 24 weeks	**576 per 1000**	**380 per 1000** (294 to 495 per 1000)	**RR 0.66** (0.51 to 0.86)	268 (1)	⊕⊕⊕○ **moderate**[1]	
Quality of life: mean change from baseline in CFQ-R respiratory symptom scale averaged across 3 cycles Follow-up: 24 weeks	The mean (SD) change in CFQ-R score was 2.2 (17.7) in the TIS group	The mean change in CFQ-R score in the AZLI group was 4.10 points higher (0.06 points lower to 8.26 points higher).	NA	268 (1)	⊕⊕⊕○ **moderate**[1]	
Survival Follow-up: 24 weeks	See comments.			268 (1)	⊕⊕○○ **low**[1,2]	2 participants died during the trial, but neither were related to treatment and the treatment group was not specified
Antibiotic resistance: change from baseline in *P aeruginosa* CFU/g of sputum at week 24 Follow-up: 24 weeks	The mean (SD) change in log_{10} CFU/g was -0.32 (1.87) in the TIS group.	The mean change in log_{10} CFU/g in the AZLI group was 0.23 lower (0.76 lower to 0.3 log_{10} CFU/g higher).	NA	268 (1)	⊕⊕⊕○ **moderate**[1]	
Adverse events: number of treatment-related adverse events Follow-up: 24 weeks	**129 per 1000**	**228 per 1000** (133 to 392 per 1000)	**RR 1.77** (1.03 to 3.04)	268 (1)	⊕⊕⊕○ **moderate**[1]	Whilst treatment-related events were significantly more likely in the AZLI treated group P < 0.04), the difference in serious adverse events (also more likely in the AZLI group) did not quite reach significance. No significant difference was reported for any other reported adverse event

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
AZLI: aztreonam lysine for inhalation; **CFQ-R**: cystic fibrosis questionnaire - revised; **CFU**: colony forming units; **CI**: confidence interval; **FEV_1**: forced expiratory volume at 1 second; **FVC**: forced vital capacity; **MD**: mean difference; **P aeruginosa**: *Pseudomonas aeruginosa*; **RR**: risk ratio; **SD**: standard deviation; **TIS**: tobramycin for inhalation solution.

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

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

Levofloxacin vs. Tobramycin

LIS compared with TIS for long-term therapy in CF

Patient population: adults and children aged over 12 with CF and *P aeruginosa*
Settings: outpatients
Intervention: LIS (Aeroquin™ MP376, APT-1026) 240 mg (2.4 mL of 100 mg per mL solution) twice daily
Comparison: TIS 300 mg/5 mL twice daily

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	TIS	LIS				
FEV_1 (% predicted): relative mean change from baseline Follow-up: six months	The mean (SD) change in % predicted FEV_1 was -1.5 (14.8) in the TIS group.	The mean change in % predicted FEV_1 in the LIS group was 0.30 higher (3.02 lower to 3.62 higher)	NA	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ **high**	
Pulmonary exacerbations: number of hospitalisations due to respiratory exacerbations Follow-up: six months	**280 per 1000**	**173 per 1000** (112 to 274 per 1000)	**RR 0.62** (0.40 to 0.98)	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ **high**	
Quality of life: change from baseline in CFQ-R	The trial reported that scores in the respiratory domain of the CFQ-R were similar in the 2 groups at baseline, increased in the LIS group and decreased in the TIS group at day 28 and were similar again by the end of the trial		NA	282 (1)	⊕⊕◯◯ **low**[1,2]	No data could be entered into analysis.
Survival Follow-up: NA	Outcome not reported.				NA	
Antibiotic resistance: mean change in *P aeruginosa* sputum density (log_{10} CFU/g) Follow-up: six months	The mean (SD) sputum density in the TIS group was -0.25 (1.76) log_{10} CFU/g.	The mean sputum density in the LIS group was 0.12 higher (0.31 log_{10} CFU/g lower to 0.55 log_{10} CFU/g higher).	NA	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ **high**	
Adverse events: number of treatment-related adverse events	Significantly fewer participants in the LIS group reported epistaxis, RR 0.2 (95% CI 0.04 to 1.00), general malaise, RR 0.1 (95% CI 0.01 to 0.83) and increased blood glucose, RR 0.28 (95% CI 0.08 to 0.94) Significantly more participants in the LIS group reported dysgeusia, RR 46.25 (95% CI 2.88 to 742) No other differences were noted.		NA	282 (1)	⊕⊕⊕⊕ **high**	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).
CFU: colony forming units; **CI**: confidence interval; **FEV_1**: forced expiratory volume at 1 second; **FVC**: forced vital capacity; **LIS**: levofloxacin for inhalation solution; **P aeruginosa**: *Pseudomonas aeruginosa*; **RR**: risk ratio; **TIS**: tobramycin for inhalation solution.

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

1. Downgraded once due to indirectness. Quality of life was measured by the CFQ-R score but no data was provided, just a summary. It is unclear which participants were included in this outcome.
2. Downgraded once due to publication bias as the results were not presented in full for this outcome.

Fazit der Autoren

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

3.3 Systematische Reviews

Habib AR et al., 2019 [16].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with CF

Intervention:

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

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Hinweis: Placeboverlgeich – extrahiert, da wenig direkt vergleichende Studien mit CTFR-Modulatoren

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight phase 3 and six phase 2 studies

Charakteristika der Population:

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

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

Qualität der Studien:

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

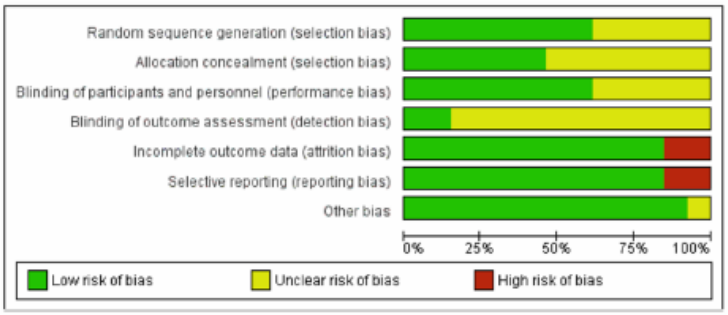


Figure 2. Risk of Bias Summary for Included Studies. Selective outcome reporting was noted for Kerem *et al.*[18] as the study authors did not report in their full text publication all outcomes listed in their study protocol including antibiotic use and hospitalization due to CF-related symptoms, disruption 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 (PEx): Of all the CFTR modulators examined, individuals (≥12 years old) with a G551D mutation receiving IVA derived the greatest reduction in PEx risk compared to placebo (n = 1 study; n = 161; OR 0.39, 95% CI: 0.21–0.74). LUM-IVA and TEZ-IVA also significantly reduced the risk of PEx compared to placebo in F508del homozygous individuals (≥12 years old) but the risk reduction was less than that observed with IVA in G551D. In comparison to placebo, no significant reduction in PEx risk was observed for F508del homozygous individuals or individuals with the R117H mutation on at least one allele receiving IVA, nor for individuals with a nonsense mutation receiving ataluren.
  - Pulmonary exacerbations (PEx) requiring hospitalization: LUM-IVA reduced the risk of PEx requiring hospitalization in F508del homozygous individuals. TEZ-IVA also significantly reduced the rate of PEx leading to hospitalization compared to placebo (n = 1 study; n = 504; rate ratio 0.53, 95% CI 0.34–0.82) but a risk ratio could not be calculated. Individuals with the G551D mutation on at least one allele treated with IVA also experienced a reduction in the risk of PEx requiring hospitalization but this was not statistically significant.
  - CFQ-R respiratory domain: Compared to placebo, CFQ-R Respiratory domain scores improved to a similar extent for IVA treated individuals (≥6 years old) with the G551D mutation on at least one allele (n = 3 studies; n = 236; weighted absolute mean difference: 7.2, 95% CI: 3.3–11.1), IVA treated individuals ≥18 years old with at least one R117H mutation (n = 1 study; n = 69; absolute mean difference: 8.4, 95% CI: 2.2–14.6), and for LUM-IVA treated F508del heterozygous individuals ≥18 years old (n = 1 study; n = 125; absolute mean difference: 6.5, 95% CI 1.4–11.6).
  - CFQ-R Respiratory domain scores also significantly improved with TEZ-IVA and LUM-IVA in F508del homozygous individuals (≥12 years old) but the mean difference did not exceed the minimal clinically important difference (MCID) for LUM-IVA. Furthermore, there was no significant improvement in CFQ-R Respiratory domain scores for patients 6–11 years old on LUM-IVA compared to placebo.

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

Fazit der Autoren

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

Wu HX et al., 2019 [27].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- CF patients with the F508del-CFTR mutation

Intervention/Komparator:

- CFTR corrector and potentiator combination therapy vs. Placebo

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach / GRADE

Hinweis: Placeboverlgeich – extrahiert, da wenig direkt vergleichende Studien mit CTFR-Modulatoren

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

Fazit der Autoren

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

3.4 Leitlinien

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

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

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

GoR

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

Sonstige methodische Hinweise

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

Empfehlungen

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

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

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

Empfehlungen:

Physiotherapie soll zeitnah nach Diagnosestellung begonnen werden.

[Empfehlungsgrad: A]

Bestandteile der Therapie sollten die Sekretmobilisation, die Förderung körperlicher Aktivität und die Schulung der Inhalationstherapie sein, insbesondere die Anleitung der Sorgeberechtigten in die selbständige Durchführung.

[Empfehlungsgrad: B]

Die physiotherapeutischen Behandlungen sollen von Physiotherapeuten durchgeführt werden, die eine Zusatzqualifikation in atemtherapeutischen Techniken erworben haben, z.B. in Deutschland „Grundkurs Physiotherapie bei chronischen Lungenerkrankungen und Mukoviszidose“.

[Empfehlungsgrad: A]

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

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

Empfehlung:

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

[Empfehlungsgrad: 0]

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

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

Empfehlung:

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

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

Empfehlungen:

Bei erstem Nachweis von Pseudomonas aeruginosa soll eine frühe Eradikation mittels Tobramycin inhalativ für 4 Wochen ODER mittels Ciprofloxacin p.o kombiniert mit Colistin inhalativ über 3 Wochen erfolgen. Für den Fall, dass eine Inhalation nicht möglich ist, sollte eine intravenöse Kombinationstherapie als Möglichkeit in Betracht gezogen werden (Übernommen aus S3 – Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“, Modul 1)

[Empfehlungsgrad: A]

Bei Patienten mit chronischer Pseudomonas aeruginosa-Infektion soll eine inhalative antibiotische Suppressionstherapie durchgeführt werden (Übernommen aus S3 – Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose“, Modul 2)

[Empfehlungsgrad: A]

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

Empfehlung:

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

[Empfehlungsgrad: A]

Mutationsspezifische Therapien (CFTR-Modulatoren)

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

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

Referenzen aus Leitlinien
161. Berge, M.T., et al., DNase in stable cystic fibrosis infants: a pilot study. J. Cyst. Fibros., 2003. 2(4): p. 183-8.
243. Rosenfeld, M., et al., Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. Lancet Respir Med, 2018. **6**(7): p. 545-553.

Ren CL et al., 2018 [23].

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

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

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

- Konsensusprozess nicht beschrieben

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR

- GRADE-System

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

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

Sonstige methodische Hinweise

- Keine Gültigkeit bzw. Updateprozess beschrieben

Empfehlung

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

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

Subgroup No.	Age (*Yr*)	$PPFEV_1$ (%)	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; $PPFEV_1$ = percent predicted forced expiratory volume in 1 second.

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

Cystic Fibrosis: diagnosis and management.

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

- GRADE

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

GoR

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

Empfehlungen

Pulmonary monitoring, assessment and management

Mucoactive agents

Consideration of clinical benefits and harms

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Recommendations:

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

Immunomodulatory agents

Consideration of clinical benefits and harms

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

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

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

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

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

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

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

Recommendations

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

Nutritional Interventions

Consideration of clinical benefits and harms

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

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

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

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

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

endorse these specifically because of the limitations of the evidence. The decision about these treatments should be based on the whole clinical picture as well as the patient's preferences and capabilities.

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

Recommendations

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

Exocrine pancreatic insufficiency

Consideration of clinical benefits and harms

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

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

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

Recommendations

- Test for exocrine pancreatic insufficiency in people with cystic fibrosis, using a non-invasive technique such as stool elastase estimation. If the test result is normal, repeat it if symptoms or signs suggesting malabsorption occur.
- Offer oral pancreatic enzyme replacement therapy to people with exocrine pancreatic insufficiency. Adjust the dose as needed to minimise any symptoms or signs of malabsorption.
- Consider an acid suppression agent (for example an 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 [20].

Cystic Fibrosis Foundation

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

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche in Medline in 2014 (keine exakte Angabe)

LoE

- nicht bewertet

GoR

Grade	Definition	Suggestions for Practice
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. Effi cacy of human recombinant DNase in pediatric patients with cystic fi brosis. Arch Med Res. 2001;32(1):30–34
79. Shah PL, Conway S, Scott SF, et al A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4-year period. Respiration. 2001;68(2):160–164 80. Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, et al; Investigators of the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2003;36(5):427–432
81. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, et al; Scientifi c Advisory Group and Investigators and Coordinators of Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Clinical use of dornase alpha is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fi brosis. Pediatr Pulmonol. 2011;46(6):545–553
82. Amin R, Subbarao P, Lou W, et al. The effect of dornase alfa on ventilation inhomogeneity in patients with cystic fi brosis. Eur Respir J.2011;37(4):806–812
83. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. Chest. 2005;128(4):2327–2335
84. Nasr SZ, Kuhns LR, Brown RW, Hurwitz ME, Sanders GM, Strouse PJ. Use of computerized tomography and chest x-rays in evaluating efficacy of aerosolized recombinant human DNase in cystic fi brosis patients younger than age 5 years: a preliminary study. Pediatr Pulmonol. 2001;31(5):377–382
85. Rozov T, de Oliveira VZ, Santana MA, et al; Pulmozyme Study Group. Dornase alfa improves the health-related quality of life among Brazilian patients with cystic fi brosis—a one-year prospective study. Pediatr Pulmonol. 2010;45(9):874–882

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 01.10.2020

#	Suchfrage
1	cystic fibrosis[MeSH Terms]
2	cystic fibrosis[Title/Abstract]
3	mucoviscidosis[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))
6	(#5) AND ("2015/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 01.10.2020

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

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze: Patienten mit CF ab 18 Jahren, R117H-Mutation), vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4174/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-480_BAnz.pdf.

2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, 6 bis < 12 Monate), vom 4. Juni 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4319/2020-06-04_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-500_BAnz.pdf.

3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Patienten 12 bis < 24 Monate), vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4180/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-481_BAnz.pdf.

4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del)), vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4181/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-477_BAnz.pdf.

5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Tezacaftor/Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (homozygot bzgl. F508del)), vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4167/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-476_BAnz.pdf.

6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren mit G551D-Mutation), vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020.

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

7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren, diverse Gating-Mutationen), vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4170/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-478_BAnz.pdf.

8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Ivacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Zystische Fibrose, Patienten von 2–5 Jahren), vom 20. Februar 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4177/2020-02-20_AM-RL-XII_Ivacaftor_D-479_BAnz.pdf.

9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL): zuletzt geändert am 17. September 2020, in Kraft getreten am 1. Oktober 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2265/HeilM-RL_2020-09-17_iK-2020-10-01.pdf.

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL); zuletzt geändert am 17. September 2020, in Kraft getreten am 1. Oktober 2020 - Zweiter Teil: Zuordnung der Heilmittel zu Indikationen (Heilmittelkatalog) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3064/HeilM-RL_2020-07-01_Heilmittelkatalog.pdf.

11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante spezialfachärztliche Versorgung nach § 116b SGB V; zuletzt geändert am 5. Juni 2020 (in Kraft getreten am 1. April 2020 und 7. April 2020) und am 20. März 2020 (in Kraft getreten am 24. Juli 2020) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2216/ASV-RL_2020-03-20_iK_2020-07-24.pdf.

12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. August 2018 - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten ab 6 Jahren) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-344/2018-08-02_Geltende-Fassung_Lumacaftor-Ivacaftor_D-339.pdf.

13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 2. Juni 2016 - Lumacaftor/Ivacaftor [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-207/2016-06-02_Geltende-Fassung_Lumacaftor_Ivacaftor_D-204.pdf.

14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. August 2019 - Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-444/2019-08-15_Geltende-Fassung_Lumacaftor-Ivacaftor-nAWG_D-432.pdf.

15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Mai 2019 - Tezacaftor/Ivacaftor [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-416/2019-05-16_Geltende-Fassung_Tezacaftor-Ivacaftor_D-408.pdf.

16. **Habib AR, Kajbafzadeh M, Desai S, Yang CL, Skolnik K, Quon BS.** A Systematic Review of the Clinical Efficacy and Safety of CFTR Modulators in Cystic Fibrosis. Sci Rep 2019;9(1):7234.

17. **Hammermann J, Classen J, Schmidt S, Bend J, Ballmann M, Baumann I, et al.** Evidenztabellen zur S3-Leitlinie Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie [online]. AWMF-Registernummer 026-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-024e_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03.pdf.

18. **Hammermann J, Classen J, Schmidt S, Bend J, Ballmann M, Baumann I, et al.** Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie [online]. AWMF-Registernummer 026-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-024m_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03.pdf.

19. **Hammermann J, Classen J, Schmidt S, Bend J, Ballmann M, Baumann I, et al.** S3-Leitlinie: Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie [online]. AWMF-Registernummer 026-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2020. [Zugriff: 05.10.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-024l_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03_1_01.pdf.

20. **Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME, et al.** Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. Pediatrics 2016;137(4).

21. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Cystic fibrosis: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 01.10.2020]. (NICE Guideline; Band 78). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng78/evidence/full-guideline-pdf-4610685853.

22. **Nevitt SJ, Thornton J, Murray CS, Dwyer T.** Inhaled mannitol for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2020(5):Cd008649. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008649.pub4.

23. **Ren CL, Morgan RL, Oermann C, Resnick HE, Brady C, Campbell A, et al.** Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Guidelines. Use of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulator Therapy in Patients with Cystic Fibrosis. Ann Am Thorac Soc 2018;15(3):271-280.

24. **Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH.** Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(3):Cd001021. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001021.pub3.

25. **Southern KW, Patel S, Sinha IP, Nevitt SJ.** Correctors (specific therapies for class II CFTR mutations) for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(8):Cd010966. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010966.pub2.

26. **Wark P, McDonald VM.** Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(9):Cd001506. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001506.pub4.

27. **Wu HX, Zhu M, Xiong XF, Wei J, Zhuo KQ, Cheng DY.** Efficacy and Safety of CFTR Corrector and Potentiator Combination Therapy in Patients with Cystic Fibrosis for the F508del-CFTR Homozygous Mutation: A Systematic Review and Meta-analysis. Adv Ther 2019;36(2):451-461.

28. **Yang C, Montgomery M.** Dornase alfa for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(9):Cd001127. URL: http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001127.pub4.

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

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

Kontaktdaten

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung der zystischer Fibrose bei

- Kindern **ab 6 Jahren, die homozygot** sind für die F508del Mutation im CFTR-Gen
- Kindern **ab 6 Jahren, die heterozygot** sind für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und3849+10kbC→T.
- Kinder **ab 4 Monaten**, die eine **R117H-CFTR-Mutation oder** eine der folgenden **Gating-Mutationen** (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

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

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

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

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

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

Kontaktdaten

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung der zystischer Fibrose bei

- Kindern **ab 6 Jahren, die homozygot** sind für die F508del Mutation im CFTR-Gen
- Kindern **ab 6 Jahren, die heterozygot** sind für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und3849+10kbC→T.
- Kinder **ab 4 Monaten**, die eine **R117H-CFTR-Mutation oder** eine der folgenden **Gating-Mutationen** (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

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

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

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

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

Kontaktdaten

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung der zystischer Fibrose bei

- Kindern **ab 6 Jahren, die homozygot** sind für die F508del Mutation im CFTR-Gen
- Kindern **ab 6 Jahren, die heterozygot** sind für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und3849+10kbC→T.
- Kinder **ab 4 Monaten**, die eine **R117H-CFTR-Mutation oder** eine der folgenden **Gating-Mutationen** (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

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

Eine Genotyp-spezifische Therapie (Frage 3) ist in Deutschland einerseits für Kinder ab einem Alter von sechs Monaten und einem Körpergewicht von 5 kg zugelassen, welche mindestens eine der in der dritten Indikations-Gruppe angegebenen CFTR-Mutationen aufweisen (R117H oder Gating-Mutationen entspr. Klasse III). Für diese Patienten wurde ein erheblicher positiver Effekt der oralen Therapie mit Ivacaftor (Kalydeco®) auf relevante Endpunkte gezeigt, so dass die Langzeitbehandlung mit dem CFTR-Modulator als Behandlungsstandard angesehen werden muss.
Andererseits steht für Kinder ab zwei Jahren mit Homozygotie für die F508del-Mutation (erste Indikationsgruppe) die Kombinationsbehandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) zur Verfügung, welche in Studien moderate Effekte auf Körpergewicht, Lungenfunktion und Exazerbationsfrequenz sowie ein akzeptables Sicherheitsprofil gezeigt hat. Die Therapieentscheidung wird in der Regel nach Aufklärung und gemeinsamer Abwägung von Nutzen und Risiken im Arzt-Patienten-Gespräch individuell getroffen, so dass dieser Modulator nicht zum allgemeinen Behandlungsstandard gerechnet werden kann.
Für die in der zweiten Indikationsgruppe genannten Patienten mit compound-Heterozygotie für F508del und eine der aufgeführten Minimalfunktions-Mutationen ist derzeit erst ab einem Alter von zwölf Jahren die Pharmakotherapie mit Tezacaftor/Ivacaftor (Symkevi®) oder einer Dreifachkombination von Tezacaftor/Elexacaftor/Ivacaftor (Kaftrio®) EU-weit zugelassen.
Zusätzlich zur eventuellen Pharmakotherapie mit einem der genannten CFTR-Modulatoren gelten die übrigen Behandlungsmaßnahmen wie oben ausgeführt für alle molekulargenetisch definierten Untergruppen von CF-Patienten als Therapie-Standard im Kindesalter.

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

Literatur

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

Kontaktdaten

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung der zystischer Fibrose bei

- Kindern **ab 6 Jahren, die homozygot** sind für die F508del Mutation im CFTR-Gen
- Kindern **ab 6 Jahren, die heterozygot** sind für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und3849+10kbC→T.
- Kinder **ab 4 Monaten**, die eine **R117H-CFTR-Mutation oder** eine der folgenden **Gating-Mutationen** (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

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

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

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

5. Hammermann J, Claßen M, Schmidt S et al.: S3-Leitlinie „Mukoviszidose bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren, Diagnostik und Therapie“: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-024l_S3_Mukoviszidose-Kinder-in-den-ersten-beiden-Lebensjahren-Diagnostik-Therapie_2020-03_1_01.pdf (letzter Zugriff: 6. Oktober 2020). AWMF-Register Nr. 026-024. Stand: 6. März 2020.

6. Müller FM, Bend J, Rietschel E et al.: S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose. Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von Pseudomonas aeruginosa“: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-022l_S3_Lungenerkrankung_bei_Mukoviszidose_Modul_1_2013-06-abgelaufen.pdf (letzter Zugriff: 6. Oktober 2020). AWMF-Register Nr. 026-022. Stand: Juni 2013.

7. Schwarz C, Düesberg U, Bend J et al.: S3-Leitlinie „Lungenerkrankung bei Mukoviszidose. Modul 2: Diagnostik und Therapie bei der chronischen Infektion mit Pseudomonas aeruginosa“: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-018l_S3_Mukoviszidose_Modul_2_2017-08-01.pdf (letzter Zugriff: 6. Oktober 2020). AWMF-Register Nr. 020-018. Stand: Juni 2017.

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

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

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

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

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

Kontaktdaten

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung der zystischer Fibrose bei

- Kindern **ab 6 Jahren, die homozygot** sind für die F508del Mutation im CFTR-Gen
- Kindern **ab 6 Jahren, die heterozygot** sind für die F508del-Mutation und eine der folgenden Mutationen im CFTR-Gen aufweisen: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und3849+10kbC→T.
- Kinder **ab 4 Monaten**, die eine **R117H-CFTR-Mutation oder** eine der folgenden **Gating-Mutationen** (Klasse III) im CFTR-Gen aufweisen: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bei einer Leberbeteiligung kann Ursodesoxycholsäure gegeben werden.

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

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

Zink, Selen und Eisen sollen bei Mangel substituiert werden.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Literatur:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

NVL Asthma 09/2020; AWMF

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

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

1. Ivacaftor (Kalydeco) zur Therapie von Patienten mit mindestens einer Gatling-Mutation (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D) ab dem 6. LM => die Therapie mit Ivakaftor für Patienten mit mindestens einer der o.g. Gating-Mutationen wird empfohlen. Neben den in den Zulassungsstudien beschriebenen Effekten auf Lungenfunktion, Schweißtest, pulmonale Exazerbationen , Lebensqualität und BMI ist eine präventive Wirkung zu erwarten mit Verbesserung der Pankreas-Funktion und somit besserem Gedeihen, Hinauszögern der chronischen Lungenstruktur-Veränderungen und Stabilisierung der pulmonale Situation noch vor Eintreten einer schweren klinischen Symptomatik ist aufgrund des Wirkmechanismus zu erwarten. Eine Herabsetzung der Altersbeschränkung und somit Zulassung ab dem 4. Lebensmonat ist positiv zu bewerten

2. Ivacaftor (Kalydeco) zur Therapie von Patienten mit einer R117H-Mutation ab 18 Jahren => Bei Patienten mit einer R117H-Mutation ist bekannt, dass die klinische Symptomatik meist erst deutlich später einsetzt, als bei Patienten mit anderen Mutationen. Die Schwere der Symptomatik ist zudem abhängig vom Nachweis des Poly-T-Alleles im Zusammenhang mit der Mutation. So haben Patienten mit einem 5T-Allel häufig einen zwar deutlich später einsetzenden, dann jedoch klinisch symptomatischen Verlauf mit zunehmender pulmonale Symptomatik, Patienten mit einem 7T-Allel haben meist eine deutlich milderen bis asymptomatischen Verlauf, Patienten mit einem 9T-Allel sind meistens kaum bis asymptomatisch. Dementsprechend sollte bei Patienten mit einer R117H-Mutation immer das Poly-T-Allel mitbestimmt werden und der Einsatz von Ivacaftor auch davon und vom klinischen Verlauf abhängig gemacht werden. Da in der Literatur aber auch Einzelfälle von Kindern mit deutlicher klinischer Symptomatik und Einschränkungen der Lungenfunktion bei Nachweis einer R117H-Mutation beschrieben werden, sollte ein Einsatz des Medikamentes im Einzelfall auch schon vor dem 18. Geburtstag möglich sein.

3. Lumakfator/Ivakaftor (Orkambi) zur Therapie von Patienten homozygot für die Mutation F508del ab dem 2. Lebensjahr => Da bei Patienten mit einer Homozygotie F508del der klassische Verlauf einer Mukoviszidose-Erkrankung zu erwarten ist und meine exokrine Pankreasinsuffiizienz fast immer vorliegt, ist der Einsatz ab dem Zulassungsalter zu empfehlen um die Pankreasfunktion positiv zu beeinflussen und pulmonale Exazerbationen vorzubeugen.

4. Tezakaftor/Ivakaftor (Symkevi)+Ivakftor (Kalydeco) zur Therapie von Patienten homozygot F508del ab dem 12. Lebensjahr => Im Einzelfall kann eine Therapie mit Tezakaftor/Ivakaftor + Ivacaftor bessere klinische Effekte und weniger Nebenwirkungen (bronchiale Obstruktion, Leberenzym-Erhöhung) bewirken als eine Therapie mit Lumakaftor/Ivakaftor, dementsprechend sollte diese Therapie-Option für die genannte Patientengruppe nach strenger Indikationsstellung zur Verfügung stehen - eine Herabsetzung der Altersbegrenzung ist auch hier zu empfehlen.

5. Tezakftor/Ivakaftor (Symkevi)+Ivakaftor (Kalydeco) zur Therapie von Patienten compound heterozygot für die Mutationen P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und3849+10kbC→T => da dies die einzige Modulator-Therapie für die genannte Patientengruppe darstellt und die positiven Effekte aus den Zulassungsstudien sich im klinischen Alltag vor allem die pulmonale Exazerbationsrate und die Lebensqualität betreffend gute reproduzieren lassen ist ein frühzeitiger Einsatz und somit auch eine Herabsetzung der Altersgrenze zum Einsatz zu empfehlen.

6. Tezakaftor/Elexacaftor/Ivakftor (Kaftrio) + Ivacaftor (Kalydeco) => Diese Modulator-Therapie ist seit August 2020 für Patienten ab dem 12. Lebensjahr entweder homozygot F508del oder Compound heterozygot F508del + 1 Minimal Function-Mutation zugelassen. Anhand der Studienergebnisse ist ein Einsatz für diese Patientengruppen zu empfehlen. Bei Patienten homozygot F508del, welche unter einer Therapie mit Lumakftor/Ivakaftor oder Tezakfator/Ivakftor + Ivacaftor einen stabilen Verlauf ohne

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

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

Literatur:

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

Cystic Fibrosis Pulmonary Guidlines: Use of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulator therapy in patients with cystic fibrosis; Ren C.L. et al 2017

A systematic review of the clinical efficacy and safety of cftr-modulators in cystic fibrosis; Al-Rahim et al, 2019

Ivacaftor treatment in patients 6 to <12 months old with a CFTR gating mutation; Davies JC et al. 2018

Lung function decline is delayed but not decreased in patients with **cystic fibrosis** and the **R117H** gene mutation. Wagender JS et al, 2018

WS17.5 Patients with cystic fibrosis and the R117H mutation: The European experience
Author links open overlay panel; Naehrlich L et al. 2015

Early pulmonary manifestation of cystic fibrosis in children with the DeltaF508/R117H-7T genotype; O´Sullivan BP et al. 2006