

IQWiG-Berichte – Nr. 643

Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose) –

Addendum zum Auftrag A18-08

Addendum

Auftrag: A18-39
Version: 1.0
Stand: 10.07.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose) – Addendum zum Auftrag A18-08

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

13.06.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-39

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Natalia Wolfram
- Lars Beckmann
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Lumacaftor, Ivacaftor, Zystische Fibrose, Nutzenbewertung, NCT02514473

Keywords: Lumacaftor, Ivacaftor, Cystic Fibrosis, Benefit Assessment, NCT02514473

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie	
VX14-809-109	2
2.2 Lungenfunktion gemessen mittels LCI_{2,5} und FEV₁.....	5
2.3 Zusammenfassung.....	6
3 Literatur	8

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Zusätzliche vom pU nachgereichte Informationen zum Wechsel der Basistherapie im Studienverlauf, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST	3
Tabelle 2: Ergebnisse für die Endpunkte LCI _{2,5} und FEV ₁ % (stetig) – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST	6
Tabelle 3: Lumacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
FEV ₁	Forced expiratory Volume in one Second (forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LCI	Lung Clearance Index
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 13.06.2018 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-08 (Lumacaftor/Ivacaftor – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gen sind, hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie VX14-809-109 vorgelegt. Diese Studie wurde für die Nutzenbewertung eingeschlossen. Es war jedoch unsicher, ob die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (bestmögliche symptomatische Therapie, insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie], unter Ausschöpfung aller möglichen diätischen Maßnahmen) in der Studie ausreichend umgesetzt ist. Diese Unklarheit floss in die Beurteilung der Aussagekraft der Ergebnisse mit ein. In seiner Stellungnahme legt der pU ergänzende Angaben zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie VX14-809-109 vor, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [2].

In seinem Dossier [3] hatte der pU Auswertungen für die Endpunkte Lung Clearance Index (LCI_{2,5}) und forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV₁) vorgelegt. Diese Endpunkte wurden in die Nutzenbewertung nicht eingeschlossen, da es sich um Surrogatendpunkte handelt, deren Validität der pU in seinem Dossier nicht gezeigt hat.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen hinsichtlich der Therapieintensivierung in der Studie VX14-809-109 unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt. Zusätzlich hat der G-BA das IQWiG mit der Auswertung der Endpunkte zur Lungenfunktion mittels LCI_{2,5} und FEV₁ unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier und ggf. ergänzenden Ausführungen in der Stellungnahme beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie VX14-809-109

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung des Zusatznutzens von Lumacaftor/Ivacaftor bei Patientinnen und Patienten mit zystischer Fibrose im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind, hat der G-BA bestmögliche symptomatische Therapie festgelegt. Er hat dabei konkretisiert, dass darunter insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie (im Sinne der Heilmittel-Richtlinie), unter Ausschöpfung aller möglichen diätischen Maßnahmen zu verstehen sind.

Der pU hat in seinem Dossier für den Nachweis des Zusatznutzens Ergebnisse der RCT VX14-809-109 vorgelegt. In dieser Studie wurde Lumacaftor/Ivacaftor im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Basistherapie, untersucht (für Beschreibung der Studie siehe Dossierbewertung A18-08 [1]). Es wurde geprüft, ob die in der Studie gegebene Basistherapie den Vorgaben des G-BA für die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht.

Für die Überprüfung der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU im Modul 4 A des Dossiers keine Angaben gemacht. Er hat lediglich den Anteil der Kinder mit inhalativen Therapien zu Studienbeginn dargestellt. Diese Information allein ist für die Einschätzung, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie hinreichend umgesetzt ist, jedoch unzureichend. Für die Nutzenbewertung wurden daher Informationen aus dem Studienbericht herangezogen.

Gemäß dem Studienprotokoll wurde empfohlen, die Basismedikation, auf die die Kinder bereits 4 Wochen vor Randomisierung eingestellt waren, stabil zu halten. Zu der Physiotherapie und diätischen Maßnahmen fanden sich keine expliziten Vorgaben.

Auf Basis der Dokumentation der medikamentösen Therapien vor der 1. Gabe der Studienmedikation und im Studienverlauf wurde abgeleitet, dass die Kinder zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine umfassende medikamentöse symptomatische Therapie erhielten. Es war dabei sichtbar, dass im Studienverlauf einige Therapieanpassungen, insbesondere in der Antibiotikabehandlung, stattgefunden haben. Es fehlten jedoch nähere Angaben zur Intensivierung der weiteren medikamentösen Therapiemaßnahmen, die von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sind. Die Angaben zur Physiotherapie und diätischen Maßnahmen wurden vom pU im Dossier gar nicht vorgelegt. Zusammenfassend war es unsicher, ob die in der Studie VX14-809-109 eingesetzte Begleitbehandlung eine ausreichende bestmögliche symptomatische Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA darstellt. Diese Unsicherheit führte dazu, dass auf Basis der Studie maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden konnten. Eine ausführliche Begründung findet sich in der Dossierbewertung [1].

Mit seiner Stellungnahme reicht der pU zusätzliche Informationen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie VX14-809-109 (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Zusätzliche vom pU nachgereichte Informationen zum Wechsel der Basistherapie im Studienverlauf, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST

Studie Art der symptomatischen Therapie	Lumacaftor/Ivacaftor + BST n (%)	Placebo + BST n (%)
VX14-809-109	N ^a = 103	N ^a = 101
Antibiotikabehandlung^b		
keine Behandlung mit Antibiotika zu Baseline	63 (61,2)	46 (45,5)
Behandlung mit Antibiotika zu Baseline		
1 fortgeführtes Antibiotikum	29 (28,2)	38 (37,6)
≥ 2 fortgeführte Antibiotika	11 (10,7) ^c	17 (16,8) ^c
Beginn einer Behandlung mit Antibiotika zwischen Baseline und Woche 24		
nicht begonnen	27 (26,2)	18 (17,8)
1 Antibiotikum begonnen	26 (25,2)	22 (21,8)
≥ 2 Antibiotika begonnen	50 (48,5) ^c	61 (60,4) ^c
Behandlung mit i. v. Antibiotika zwischen Baseline und Woche 24		
i. v. Antibiotikum zu Baseline	0 (0)	0 (0)
Beginn der Behandlung mit i. v. Antibiotika	16 (15,5) ^c	10 (9,9) ^c
Mukolytika		
Der pU legt keine zusätzlichen Informationen vor.		
Pankreasenzyme		
Der pU legt keine zusätzlichen Informationen vor.		
Physiotherapie^d		
keine Physiotherapie zu Baseline	10 (9,7)	16 (15,8)
Physiotherapie zu Baseline	93 (90,3) ^c	85 (84,2) ^c
Physiotherapie zu Woche 24	89 (86,4) ^c	84 (83,2) ^c
Beginn einer Physiotherapie zwischen Baseline und Woche 24	2 (1,9) ^{c, e}	4 (4,0) ^c
Diätische Maßnahmen		
	nicht berichtet	nicht berichtet ^f
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b: Antibiotika zur systematischen Anwendung und Mittel gegen Mykobakterien. Umfassen alle mit einer der folgenden Applikationsformen: intramuskulär, i. v., i. v. Bolus-Injektion, nasal, oral oder inhalativ		
c: eigene Berechnung aus den Angaben des pU in der Stellungnahme		
d: Zusammenfassung folgender MedDRA PTs durch den pU: positive expiratorische Drucktherapie, positiver endexpiratorischer Druck, Therapie zur Clearance der Atemwege, Physiotherapie Thorax		
e: bei einem Kind im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm wurde im Studienverlauf eine zusätzliche Physiotherapie hinzugefügt		
f: bei einer Studienpatientin wurde die Anlage einer perkutanen Gastrostomie zur Unterstützung der Ernährungssupplementation notwendig.		
BST: bestmögliche symptomatische Therapie; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PT: bevorzugter Begriff; vs.: versus; w: weiblich		

Die vom pU nachgelieferten Informationen zur Basistherapie umfassen weitere Angaben zur antibiotischen Behandlung sowie Angaben zur Physiotherapie und diätischen Maßnahmen.

Die ergänzenden Informationen des pU zu Antibiotikatherapie bestätigen, dass, wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben, Anpassungen der antibiotischen Therapie im Studienverlauf stattgefunden haben. Bei etwa 74 % der Kinder im Lumacaftor/Ivacaftor-Arm und ca. 82 % im Placeboarm wurde im Studienverlauf ein systemisch wirksames Antibiotikum neu begonnen.

Für den Bereich der Physiotherapie legt der pU eine Auswertung auf Basis einer Auswahl der bevorzugten Begriffe (PTs) aus dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) vor. Diese Auswertung war in der Studie VX14-809-109 nicht vorgesehen, sondern wurde laut pU gezielt für das vorliegende Verfahren auf Basis der in der Studie erfassten Daten zu nicht pharmakologischen Maßnahmen aus den Patientenlistings vorbereitet. Die Listings selbst werden vom pU nicht übermittelt. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu Physiotherapie zeigen, dass der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten (ca. 87 %) eine physiotherapeutische Basistherapie bereits zu Studienbeginn erhielten. Der Anteil der Kinder, die zu Woche 24 eine Physiotherapie erhielten, blieb in beiden Studienarmen weitgehend stabil (ca. 85 %).

Hinsichtlich der diätischen Maßnahmen weist der pU darauf hin, dass Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss ernährungstechnisch stabil eingestellt waren und dass die Notwendigkeit für eine rasche ernährungsmedizinische Intervention per Einschlusskriterium zum Zeitpunkt des Therapiebeginns ausgeschlossen wurde. Nur bei einer Studienpatientin im Placeboarm wurde die Anlage einer perkutanen Gastrostomie zur Unterstützung der Ernährungssupplementation notwendig. Weitere ernährungsmedizinische Maßnahmen wurden im Rahmen der Studie nicht berichtet.

Für die Therapie mit Mukolytika und Pankreasenzyme legt der pU keine über die Dossierbewertung hinausgehende Informationen vor. Es wäre ihm aber auch für diese Arzneimittelgruppen möglich gewesen, Informationen aufzubereiten, wie er das für Antibiotika getan hat. Es ist jedoch aus Tabelle 9 und Tabelle 10 der Dossierbewertung A18-08 [1] ersichtlich, dass die meisten Patientinnen und Patienten inhalative Mukolytika wie Dornase alfa (ca. 85 %) oder hypertone Kochsalzlösung (ca. 59 %) vor der Studie und im Studienverlauf bekamen. Auch die Pankreasenzyme wurden mindestens zwei Drittel der Kinder vor der Studie und im Studienverlauf verabreicht (Pankreatin: ca. 69 %; Pancrelipase ca. 25 %). Es ist insgesamt davon auszugehen, dass zumindest eine angemessene (stabile) Basistherapie mit diesen Substanzen erfolgte.

In der Gesamtschau der im Dossier vorhandenen und vom pU nachgelieferten Informationen wird die Basistherapie in der Studie VX14-809-109 als eine hinreichende Umsetzung der bestmöglichen symptomatischen Therapie angesehen. Auf Basis der Studie können daher

endpunktspezifisch maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.2 Lungenfunktion gemessen mittels LCI_{2,5} und FEV₁

Kommentar zu den Endpunkten LCI_{2,5} und FEV₁

In seinem Dossier [3] hatte der pU Auswertungen für die Endpunkte LCI_{2,5} und FEV₁ (als Anteil des FEV₁ am standardisierten Normalwert in Prozent [FEV₁ %]) vorgelegt. Er betrachtet beide Endpunkte als patientenrelevant und gleichzeitig als Surrogatendpunkte für Symptomatik / Morbidität (LCI_{2,5}) bzw. Morbidität (FEV₁ %). Für den Endpunkt LCI_{2,5} liefert der pU sowohl im Dossier als erneut in der Stellungnahme eine Reihe an Publikationen, die aus seiner Sicht die Patientenrelevanz und Validität des LCI_{2,5} als Surrogatendpunkt belegen würden [4-10]. Zur Frage der Validität des Endpunktes FEV₁ % äußert sich der pU in seiner Stellungnahme nicht.

Wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben, werden die beiden Endpunkte LCI_{2,5} und FEV₁ % nicht als patientenrelevant angesehen und werden für die Bewertung des Zusatznutzens nicht eingeschlossen. Es ist zwar nachvollziehbar, dass beide Parameter diagnostisch und prognostisch wichtig sein können. Diese Festlegung begründet jedoch nicht, dass Parameter, die zur Messung der Lungenfunktion eingesetzt werden, per se geeignet sind, einen patientenrelevanten Therapieeffekt eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beschreiben.

Wie bereits in der Dossierbewertung dargestellt [1], handelt es sich bei den beiden Endpunkten LCI_{2,5} und FEV₁ % um Surrogatendpunkte. Die vom pU vorgelegten Studien sind für die Beantwortung der Frage der Surrogatvalidierung nicht geeignet. Insbesondere werden in diesen Studien Therapieeffekte, deren Untersuchung für die Surrogatvalidierung erforderlich ist, nicht berücksichtigt. Zudem werden in diesen Publikationen teilweise Korrelationen zu nicht patientenrelevanten Endpunkten (wie beispielsweise zu dem auf radiografischen Untersuchungen basierten Bhalla Score) untersucht. Auch Kent 2014 [11] kommen in der aktuellen Übersicht zum LCI zu der Schlussfolgerung, dass der LCI zwar ein potenzieller Surrogatparameter sein könnte, dies jedoch noch weiter untersucht werden muss.

Im nachfolgenden Abschnitt werden die Endpunkte LCI_{2,5} und FEV₁ % auftragsgemäß ausgewertet.

Auswertung der Endpunkte LCI_{2,5} und FEV₁ %

Für den Endpunkt LCI_{2,5} legt der pU Auswertungen zu absoluten Änderung von Studienbeginn bis zu Woche 24 vor.

Für den Endpunkt FEV₁ % legt der pU Auswertungen über die absolute Änderung von Studienbeginn bis zu Woche 24 sowie relative Änderung bis zu Woche 24 vor. Diese beiden Analysen für FEV₁ % waren prädefiniert. Zusätzlich legt der pU Responderanalysen über 2 post hoc definierte Kriterien vor. Als Ansprecher definiert der pU Kinder, bei denen

FEV₁ % gegenüber Studienbeginn jeweils um mindestens 3 Prozentpunkte bzw. um mindestens 5 Prozentpunkte angestiegen ist. Publikationen, die Validität dieser Responsekriterien beschreiben, legt der pU nicht vor.

In der Tabelle 2 werden auftragsgemäß Ergebnisse für die Parameter LCI_{2,5} und FEV₁ dargestellt. Gezeigt werden nur die in der Studie VX14-809-109 a priori geplanten Auswertungen.

Tabelle 2: Ergebnisse für die Endpunkte LCI_{2,5} und FEV₁ % (stetig) – RCT, direkter Vergleich: Lumacaftor/Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST

Studie Endpunkt	Lumacaftor/Ivacaftor + BST			Placebo + BST			Lumacaftor/ Ivacaftor + BST vs. Placebo + BST
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD ^b [95 %-KI]; p-Wert
VX14-809-109							
LCI _{2,5} (absolute Veränderung)	99	10,30 (2,36)	-1,00 (1,41)	99	10,26 (2,24)	0,08 (1,41)	-1,09 [-1,43; -0,75]; < 0,001
FEV ₁ % (absolute Veränderung)	101	88,82 (13,75)	0,50 (8,08)	100	90,73 (10,80)	-1,91 (6,83)	2,42 [0,42; 4,43]; 0,018
FEV ₁ % (relative Veränderung)	101	88,82 (13,75)	1,46 (11,10)	100	90,73 (10,80)	-1,71 (7,82)	3,16 [0,64; 5,68]; 0,014
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: Kleinste-Quadrate-Schätzung für die Mittelwertdifferenz aus einem MMRM; Behandlung, Studienzeitpunkt und Behandlung x Studienzeitpunkt als feste Effekte, Patient als zufälliger Effekt; adjustiert nach Gewicht (< 25 kg vs. ≥ 25 kg) und FEV ₁ % (< 90 vs. ≥ 90) zum Screening-Zeitpunkt und (für den Endpunkt LCI _{2,5} zusätzlich LCI _{2,5} zu Baseline). BST: bestmögliche symptomatische Therapie; FEV ₁ %: Anteil des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde am standardisierten Normalwert in Prozent; KI: Konfidenzintervall; LCI: Lung Clearance Index; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus							

Für den **Endpunkt LCI_{2,5}** (absolute Veränderung) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor.

Für den **Endpunkt FEV₁ %** zeigt sich sowohl für absolute als auch für relative Veränderung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumacaftor/Ivacaftor.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor aus der Dossierbewertung A18-08 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-08 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 3: Lumacaftor/Ivacaftor – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Patientinnen und Patienten mit CF im Alter zwischen 6 und 11 Jahren, die homozygot für die F508del-Mutation im CFTR-Gen sind	bestmögliche symptomatische Therapie (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz, Physiotherapie [im Sinne der Heilmittel-Richtlinie]), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. CF: Cystic Fibrosis (zystische Fibrose); CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-08 [online]. 27.04.2018 [Zugriff: 03.05.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 620). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-08_Lumacaftor-Ivacaftor_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Vertex Pharmaceuticals (Europe). Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 620: Lumacaftor/Ivacaftor (zystische Fibrose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-08. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/344/#beschluesse> Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Vertex Pharmaceuticals. Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 30.01.2018 [Zugriff: 14.05.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/344/#tab/dossier>.
4. Aurora P, Gustafsson P, Bush A, Lindblad A, Oliver C, Wallis CE et al. Multiple breath inert gas washout as a measure of ventilation distribution in children with cystic fibrosis. Thorax 2004; 59(12): 1068-1073.
5. Aurora P, Stanojevic S, Wade A, Oliver C, Kozłowska W, Lum S et al. Lung clearance index at 4 years predicts subsequent lung function in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183(6): 752-758.
6. Ellemunter H, Fuchs SI, Unsinn KM, Freund MC, Waltner-Romen M, Steinkamp G et al. Sensitivity of lung clearance index and chest computed tomography in early CF lung disease. Respir Med 2010; 104(12): 1834-1842.
7. Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, Bush A, Wade A, Oliver C et al. Lung clearance index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF. Thorax 2011; 66(6): 481-488.
8. Ramsey KA, Rosenow T, Turkovic L, Skoric B, Banton G, Adams AM et al. Lung clearance index and structural lung disease on computed tomography in early cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193(1): 60-67.
9. Stanojevic S, Davis SD, Retsch-Bogart G, Webster H, Davis M, Johnson RC et al. Progression of lung disease in preschool patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195(9): 1216-1225.
10. Vermeulen F, Proesmans M, Boon M, Havermans T, De Boeck K. Lung clearance index predicts pulmonary exacerbations in young patients with cystic fibrosis. Thorax 2014; 69(1): 39-45.

11. Kent L, Reix P, Innes JA, Zielem S, Le Bourgeois M, Braggion C et al. Lung clearance index: evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2014; 13(2): 123-128.